



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

INSULINOMA EM FURÕES

JOANA CUBA MACEDO DOS SANTOS

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes

Vitor Villa de Brito

Doutor José Henrique Duarte Correia

Doutora Sandra de Oliveira Tavares
de Sousa Jesus

ORIENTADOR

Dr. Xavier Valls Badia

CO – ORIENTADOR

Doutor José Henrique
Duarte Correia

2016

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

INSULINOMA EM FURÕES

JOANA CUBA MACEDO DOS SANTOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes

Vitor Villa de Brito

Doutor José Henrique Duarte Correia

Doutora Sandra de Oliveira Tavares

de Sousa Jesus

ORIENTADOR

Dr. Xavier Valls Badia

CO – ORIENTADOR

Doutor José Henrique

Duarte Correia

2016

LISBOA

Para os meus cães, os melhores companheiros desta viagem.

“Dogs are our link to paradise. They don’t know evil or jealousy or discontent.

To sit with a dog on a hillside on a glorious afternoon is to be back in Eden,
where doing nothing was not boring; it was peace.”

– Milan Kundera

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. José Henrique Duarte Correia, pela orientação e por toda a disponibilidade, apoio e compreensão ao longo da realização deste trabalho.

Ao Dr. Xavi Valls, pelo incentivo ao estudo e à descoberta.

A toda a equipa da Clínica Veterinária Exotics, por me terem recebido tão bem e me terem feito sentir em casa. Pela vontade de ensinar e por todos os conhecimentos transmitidos, e por me terem motivado tanto para a minha iniciação na prática clínica.

À equipa do Hospital Veterinário da Casvet, pela oportunidade de aprendizagem nos pequenos animais.

Aos colegas estagiários, Sara, Maggie, Marta, Diogo, Filipe e Eli, pelo bom ambiente, pela partilha e pelos bons momentos passados.

A todos os que, à distância, tanto contribuíram para a pesquisa bibliográfica desta tese. Ao Luis, pela ajuda na tarefa de impressão.

À minha mãe, por nunca deixar de acreditar em mim. Pelo apoio incondicional e pela paciência. Obrigada por patrocinares o que às vezes (demasiadas vezes) pareceu ser uma insanidade sem fim! A tua força e generosidade são inspiradoras e um motivo de orgulho para mim, e fico muito feliz em poder partilhar a conclusão desta etapa contigo.

Ao meu pai. Gostava de te dar mais um beijinho na careca porque sei que estarias feliz por mim, mas por coisas da vida já não estás aqui e eu não vou saber deixar de sentir a tua falta...

À minha irmã, por me ouvires e fazeres tuas as minhas preocupações, sobretudo nesta recta final.

À tia Conceição, que me aconselha e compreende, e à minha migalhinha Mery pelos seus abraços e beijinhos (mesmo quando eu não quero). Por estarem sempre perto e saber que posso sempre contar convosco.

A toda a família Cuba, à local e a todos os membros espalhados pelo mundo, obrigada pela união e estrutura, e por me darem sempre força para continuar. Em especial ao avô Cuba e à avó Aura, os pilares do clã e que em muito contribuíram para o que sou hoje. Espero fazer-vos orgulhosos de mim e do que ajudaram a construir.

À Ana, Cat e Márcia, com quem vivi alguns dos momentos mais felizes da minha vida como estudante veterinária. À Marie Sophie, por todas as nossas aventuras extra-curriculares e pela sua boa-disposição contagiante, e à Mónica por ser única e ter estado sempre presente ao longo destes anos. Porque o percurso académico não é só trabalho e estudo, e no final o importante são as amizades que ficam.

À Alex, que me acompanhou desde o primeiro dia e sabe todas as minhas histórias, por ser uma amiga generosa e por quem eu tenho tanta admiração. À Joanelha, pela paciência e por ser incansável a ouvir e aconselhar. A vossa amizade e apoio constantes fazem toda a diferença.

À Catarina, que é muito mais do que eu alguma vez podia pedir... my best friend, my sunshine and other half! Tenho absoluta certeza que jamais teria conseguido sem ti! Obrigada por todo o apoio e paciência, por insistires e persistires mais do que ninguém, muitas vezes com mais vontade que eu própria. Por alinhares sempre nas nossas aventuras, por dares tudo e também por tudo o que abdicaste pelo caminho... pelas palavras certas e por me fazeres crescer e querer mais. Tenho muita sorte! love you to bits

A todos os cães da minha vida, em especial aos meus miúdos Trincas e Catota, ao Tuga e à Ginga, e à Ervilha que me tem ajudado a ultrapassar alguns fantasmas. Por me ensinarem todos os dias a simplicidade do amor incondicional, e porque fizeram do meu mundo um sítio melhor para estar.

“Sempre chegamos ao sítio onde nos esperam.”

– O Livro dos Itinerários, José Saramago

A todos vocês, que esperaram e desesperaram. Foi uma grande viagem e uma grande lição.

Obrigada.

Resumo

Insulinoma em furões

Os primeiros casos de insulinoma no furão (*Mustela putorius furo*) aparecem documentados na literatura nos anos 80, sendo hoje em dia uma das neoplasias mais diagnosticadas nesta espécie.

A neoplasia das células β dos ilhéus pancreáticos, mais frequentemente designada por insulinoma, produz os seus efeitos através da hipersecreção de insulina e é a hipoglicémia resultante que acaba por se traduzir numa variedade de sinais clínicos.

Este estudo descreve a apresentação clínica, o diagnóstico, as opções terapêuticas e o prognóstico do insulinoma, dada a relevância clínica desta patologia no furão doméstico. Foram seguidos 10 casos durante o período de estágio curricular, que pretendem ser um reflexo daquilo que pode ser encontrado na prática clínica.

Os sinais clínicos predominantes na amostra foram a perda de peso, apatia, vômito e ptialismo (n=7), sendo a apresentação crónica, com desenvolvimento lento de sinais ao longo de semanas ou meses, a mais observada (n=6).

O diagnóstico foi obtido presuntivamente na maior parte dos casos, pois a confirmação histopatológica só foi possível em 3 animais. A determinação da concentração da glucose sanguínea com o glucómetro e a ecografia abdominal foram os exames complementares que se revelaram mais valiosos para o diagnóstico.

A maioria dos furões (n=8) recebeu um tratamento combinado, médico e cirúrgico. O tratamento médico consistiu sobretudo na administração de glucocorticoides (prednisona) com adição de diazóxido, e o tratamento cirúrgico baseou-se na execução de pancreatectomia parcial. Quatro animais tornaram-se euglicémicos imediatamente após a pancreatectomia, outros quatro passaram para um estado hiperglicémico com necessidade de insulinoterapia e um permaneceu hipoglicémico.

Nos animais que demonstraram recidiva de sinais clínicos durante o período de seguimento (n=7), o tempo até recidiva foi, em média, de 181 dias. A eutanásia foi por duas vezes o último recurso, por agravamento do quadro de insulinoma.

Por fim, e uma vez que o comportamento biológico do insulinoma no furão difere do de outras espécies, foram também discutidos alguns aspetos comparativamente ao insulinoma no cão.

Palavras-chave: insulinoma, *Mustela putorius furo*, neoplasia de células β , hipoglicémia.

Abstract

Insulinoma in ferrets

The first reports of insulinoma in ferrets (*Mustela putorius furo*) began appearing in the literature in the 1980s, and this is now one of the most common neoplastic disease diagnosed in this species.

Pancreatic islet beta cell tumors, more commonly known as insulinomas, oversecrete insulin which results in hypoglycemia, causing the wide variety of clinical signs present in this condition.

This study describes the clinical presentation, diagnosis, treatment options and prognosis of insulinoma, given the clinical relevance of this condition in the ferret. Ten cases were observed during the curricular internship, and their purpose is to mirror what can be found in a clinical environment on a daily basis.

The most common clinical signs were weight loss, apathy, vomiting and ptyalism (n=7), with a chronic onset over the course of weeks or months (n=6).

A tentative diagnosis was made in most cases, because histological confirmation was possible in only 3 cases. Measurement of blood glucose concentration with a portable blood glucose meter and abdominal ultrasonography appeared to be the most valuable diagnostic procedures.

Most ferrets (n=8) were treated medically and surgically. Medical management consisted of glucocorticoids administration (prednisone) combined with diazoxide, and partial pancreatectomy was performed as surgical therapy. Four patients became euglycemic in the immediate postoperative period, four others developed postoperative hyperglycemia and required insulin injections, and one remained hypoglycemic.

The mean disease-free interval was 181 days, in those cases where recurrence of clinical signs was observed during the follow-up period (n=7). Two ferrets were euthanized due to worsening of the disease.

Finally, and once the biological behavior of insulinoma in ferrets is different than that in other species, some comparative aspects of the canine insulinoma were also briefly discussed.

Keywords: insulinoma, *Mustela putorius furo*, beta cell neoplasia, hypoglycemia.

Índice Geral

Índice de Figuras	xi
Índice de Tabelas	xii
Índice de Gráficos	xii
Lista de Abreviaturas e Símbolos	xiii
I. Introdução	1
II. Descrição das Atividades Desenvolvidas no Estágio Curricular	2
III. Revisão bibliográfica: Insulinoma no furão	10
<u>Capítulo 1</u> - Aspetos anatómicos, histológicos e fisiológicos do pâncreas endócrino	10
1. Anatomia	10
1.1. Conformação do pâncreas	10
1.2. Vascularização	11
2. Histologia	12
2.1. Pâncreas endócrino - os ilhéus de Langerhans	12
2.1.1. Estrutura celular	13
a) Células α	14
b) Células β	14
c) Células δ	14
d) Células F	14
3. Hormonas pancreáticas e os seus efeitos metabólicos	15
3.1. Insulina	15
3.1.1. Síntese	16
3.1.2. Secreção	16
3.1.3. Catabolismo	16
3.1.4. Regulação da secreção	17
3.1.5. Ações metabólicas	18
a) Ação sobre o metabolismo de hidratos de carbono	19
b) Ação sobre o metabolismo lipídico	19
c) Ação sobre o metabolismo proteico	20
3.2. Glucagina	20
3.3. Somatostatina	21
3.4. Polipéptido pancreático	22

3.5. Outros péptidos	22
Capítulo 2 - Insulinoma no furão	24
1. Epidemiologia.....	24
2. Fisiopatologia	25
3. Sinais clínicos	27
4. Apresentação ao exame físico	28
5. Diagnóstico	29
5.1. Tríade de Whipple	30
5.2. Parâmetros hematológicos e bioquímicos	31
5.3. Determinação das concentrações de insulina e glucose sanguíneas	31
5.3.1. Glucose	31
5.3.2. Insulina	32
5.4. Testes de estimulação.....	34
5.5. Rácio Insulina:Glucose	34
5.6. Testes adicionais.....	34
6. Imagiologia.....	35
6.1. Radiografia	35
6.2. Ecografia	35
7. Histopatologia	36
8. Abordagem terapêutica	38
8.1. Tratamento cirúrgico.....	38
8.2. Tratamento médico para um episódio agudo de hipoglicémia	45
8.2.1. Glucagina	46
8.3. Tratamento médico de hipoglicémia crónica.....	47
8.3.1. Dieta.....	47
8.3.2. Glucocorticoides	48
a) Mecanismo de ação.....	48
b) Efeitos adversos.....	49
c) Posologia.....	49
d) Monitorização	49
8.3.3. Diazóxido.....	50
a) Mecanismo de ação.....	50
b) Efeitos adversos.....	50
c) Posologia.....	51
d) Monitorização	51
8.3.4. Somatostatina.....	51
a) Mecanismo de ação.....	51

b) Efeitos adversos.....	52
c) Posologia.....	52
d) Monitorização.....	52
8.3.5. Outros	52
8.3.6. Quimioterapia	52
9. Prognóstico.....	53
10. Prevenção.....	54
IV. Parte Prática: estudo de 10 casos clínicos.....	56
1. Objetivos.....	56
2. Materiais e Métodos.....	56
3. Resultados.....	57
3.1. Caracterização da amostra.....	57
3.2. Sinais clínicos.....	59
3.3. Diagnóstico.....	63
3.3.1. Determinação da concentração de glucose sanguínea.....	63
3.3.2. Hemograma e bioquímicas.....	63
3.3.3. Imagiologia	64
3.3.4. Laparotomia exploratória	66
3.3.5. Histopatologia.....	66
3.4. Tratamento.....	67
3.4.1. Caracterização das crises hipoglicémicas após tratamento cirúrgico.....	70
3.5. Evolução clínica	70
4. Discussão	71
V. Conclusão.....	77
VI. Bibliografia.....	79
VII. Anexos	86

Índice de Figuras

Figuras 1 e 2 - Exemplos de exames imagiológicos realizados na CVE: ecografia abdominal num coelho e endoscopia da cavidade celómica numa tartaruga	3
Figura 3 - Observação microscópica de ovos de oxiurídeos no exame coprológico de uma tartaruga	4
Figura 4 - Picacismo crónico numa catorra	6

Figuras 5a e 5b - Lesões causadas por mordedura de cão, numa iguana e numa tartaruga	7
Figuras 6a e 6b - Distocia numa tartaruga observada numa radiografia	8
Figura 7 - Ovariohisterectomia numa tartaruga	9
Figura 8 - Representação das vísceras abdominais do furão	10
Figura 9 - Aspetos anatómicos do pâncreas	11
Figura 10 - Ilustração de um illhéu de Langerhans	13
Figura 11 - Furão com fraqueza do terço posterior.....	29
Figuras 12a, 12b, 12c, 12d, 12e e 12f - Sequência gráfica de uma pancreatectomia parcial num furão	41
Figura 13 - Radiografia em projeção ventro-dorsal de um dos casos em estudo, a comprovar a presença de esplenomegália.....	65
Figura 14 - Ecografia abdominal de um dos casos em estudo	66
Figura 15 - Imagem histológica de um fragmento pancreático contendo um nódulo (coloração HE).....	67

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Número total de animais (agrupados por classe) acompanhados durante o estágio	5
Tabela 2 - Incidência de sinais clínicos associados a insulinas em 161 furões	27
Tabela 3 - Tempo de sobrevivência em furões diagnosticados com insulina e submetidos a tratamento médico, tratamento cirúrgico e tratamento combinado (médico e cirúrgico)	39
Tabela 4 - Tempo de sobrevivência e período de remissão (média e intervalo) em furões diagnosticados com insulina e submetidos a diferentes métodos cirúrgicos	43
Tabela 5 - Incidência de sinais clínicos associados a insulina	60
Tabela 6 - Incidência de outros sinais clínicos associados a patologias concomitantes.....	61
Tabela 7 - Frequências absoluta e relativa dos parâmetros bioquímicos	64
Tabela 8 - Avaliação da glicémia pós-cirúrgica nos 9 furões da amostra que foram tratados cirurgicamente	69
Tabela 9 - Parâmetros biológicos do furão doméstico.....	86
Tabela 10 - Parâmetros bioquímicos.....	87

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição relativa de animais acompanhados durante o estágio, agrupados por classe	5
Gráfico 2 - Distribuição por sexo na amostra em estudo	58

Gráficos 3 e 4 - Distribuição de furões inteiros e esterilizados, consoante o género	58
Gráfico 5 - Distribuição por idade da amostra	58
Gráfico 6 - Distribuição por intervalos de peso	59
Gráfico 7 - Distribuição da patologia concomitante presente na amostra	62
Gráfico 8 - Frequência relativa dos estímulos iatrotrópicos na amostra em estudo	62
Gráfico 9 - Distribuição dos valores de glicémia por intervalos, nos animais que se revelaram hipoglicémicos	63
Gráfico 10 - Distribuição farmacológica do tratamento médico (frequência relativa)	68
Gráfico 11 - Tempo até recidiva de sinais clínicos, após tratamento cirúrgico.....	70

Lista de Abreviaturas e Símbolos

% - Percentagem

< - Menor que

> - Maior que

≥ - Maior ou igual a

AIGR – Rácio insulina:glucose corrigido

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

BID – *bis in die* (duas vezes por dia)

BUN – Ureia

Ca – Cálcio

CANV - *Chrysosporium* anamorfo de *Nannizziopsis vriesii*

CCK – Colecistocinina

CID – Coagulação intravascular disseminada

CPK – Creatinina fosfoquinase

CVE - Clínica Veterinária Exotics

EC - Enterocromafim

FAS – Fosfatase alcalina sérica

GH – Hormona de crescimento

GIP – Péptido inibidor gástrico

GIR – Rácio glucose:insulina

HE – Hematoxilina-eosina

IGR – Rácio insulina:glucose

IM – Intramuscular

IV – Intravenosa

MEN-1 – Síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1

MPD – Membro posterior direito
MV – Médico Veterinário
Nº - Número
P – Fósforo
PO – *Per os*
PP – Polipéptido pancreático
PT – Proteínas totais
SC – Subcutânea
SNC – Sistema nervoso central
TRH – Hormona libertadora de tirotrófina
UI – Unidades internacionais
VIP – Péptido intestinal vasoativo
μUI – Micro unidades internacionais
® - Marca registada

I. Introdução

O insulínoma é um tumor das células β dos ilhéus de Langerhans, do pâncreas endócrino que, ao contrário do que acontece no cão e no gato, surge com frequência no furão. Nesta patologia ocorre uma secreção de quantidades excessivas de insulina, a qual leva à manifestação de sinais clínicos de hipoglicémia, sendo esta o principal motivo do aparecimento destes animais nas urgências veterinárias.

A escolha do tema da dissertação aconteceu após o contato da autora com vários furões que se apresentaram na Clínica Veterinária Exotics (CVE) em Barcelona, tendo a aparente percepção de uma elevada casuística de insulínoma nesta espécie, o que despertou o seu interesse por esta doença.

Após uma breve descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular, segue-se a revisão bibliográfica, tendo sido primeiramente abordadas as características anatómicas, histológicas e fisiológicas do pâncreas, de forma a melhor compreender o normal funcionamento deste órgão. De seguida foi abordado o insulínoma no furão propriamente dito, descrevendo a sua epidemiologia, fisiopatologia, e consequentes manifestações clínicas desta doença. Neste levantamento bibliográfico foi dado especial ênfase aos meios de diagnóstico disponíveis assim como as diversas opções de tratamento.

A parte experimental desta dissertação consistiu num levantamento de achados clínicos, laboratoriais, ecográficos, cirúrgicos e histopatológicos presentes em furões com insulínoma que se apresentaram à consulta na CVE aquando do estágio da autora.

Com este trabalho pretendeu-se que os casos clínicos apresentados sirvam de exemplo do que pode ser encontrado na prática clínica, de forma a ajudar o médico veterinário (MV) no diagnóstico e tratamento de furões com insulínoma.

II. Descrição das Atividades Desenvolvidas no Estágio Curricular

O estágio curricular que serviu de base a esta dissertação foi realizado na Clínica Veterinária Exotics em Barcelona (Espanha), num período compreendido entre os dias 24 de Outubro de 2011 e 28 de Fevereiro de 2012. A carga horária diária era de 7 horas, perfazendo uma carga horária total de 613 horas. A autora, na qualidade de estagiária, teve oportunidade de ir alterando o seu horário de atividade ao longo do estágio, de forma a integrar-se na dinâmica diária da clínica nos variados momentos, e assim acompanhar diferentes atos médicos e casos clínicos.

A clínica encontra-se aberta ao público de segunda a sexta-feira das 9h30 às 21h, e ao sábado das 10h às 14h, possuindo ainda um MV para o serviço de urgências, disponível fora do horário de funcionamento, todos os dias do ano. O serviço de consultas e exames complementares de diagnóstico funciona das 9h30 às 13h e das 15h30 às 21h, enquanto o serviço de cirurgia funciona preferencialmente na parte da tarde, entre as 14h30 e as 16h, excetuando cirurgias de urgência. O serviço de internamento encontra-se em funcionamento 24h por dia. Diariamente, entre as 14h e as 14h30, o corpo clínico reúne-se de forma a avaliar e discutir a evolução clínica dos pacientes internados.

A estagiária foi integrada no funcionamento normal da clínica, pelo que as atividades desenvolvidas foram repartidas pelos vários serviços disponíveis, nomeadamente entre as áreas de Medicina Interna, Cirurgia, Imagiologia e Internamento.

No âmbito da Medicina Interna, a autora acompanhava os clínicos durante as consultas, auxiliando na contenção dos animais, colheita de amostras e preparação de medicações. Foi também possível assistir e realizar exames imagiológicos (radiografia, ecografia), bem como outros exames complementares de diagnóstico que se justificavam em cada caso (exames coprológicos, hematológicos, análise de urina, raspagens cutâneas, entre outros). Quando necessário a autora procedia ao internamento do animal, o que incluía a preparação de jaula, alimentação, medicação e abertura de ficha clínica. Posteriormente e sempre que oportuno, o caso era discutido com o MV responsável, nomeadamente no que diz respeito a diagnósticos diferenciais, exames complementares a realizar e terapêutica a instituir.

Na área de Cirurgia, a estagiária prestava apoio tanto na preparação do bloco operatório como na manutenção da limpeza e organização do espaço. Auxiliava o MV participando na preparação pré-cirúrgica dos pacientes (colocação de cateter endovenoso periférico, sedação, tricotomia, desinfeção do campo operatório, indução anestésica, intubação endotraqueal), sendo responsável pela monitorização pós-cirúrgica de recuperação da anestesia.

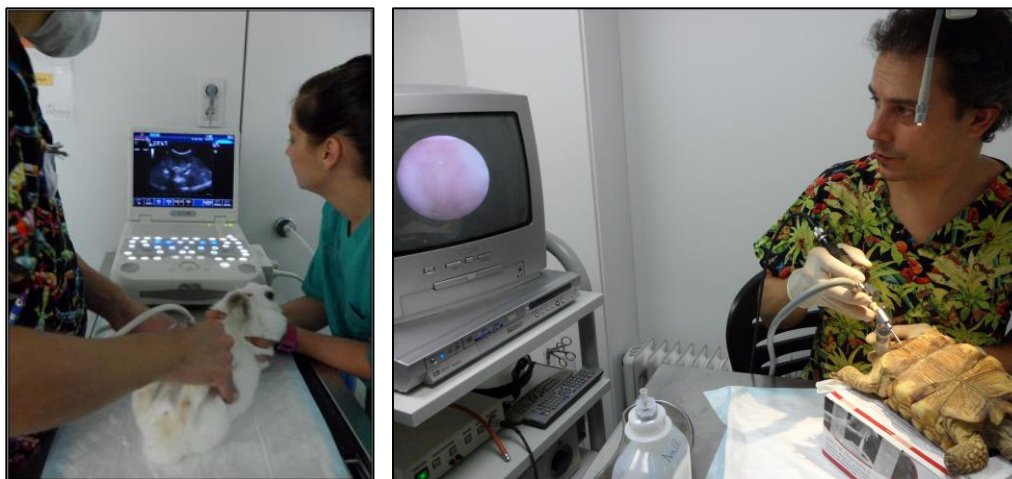
Ao longo dos 4 meses de estágio, a autora teve oportunidade de desempenhar as funções de circulante, anestesista e ajudante de cirurgião dentro do bloco operatório, tanto em cirurgias de rotina como em cirurgias de caráter urgente. Realizou ainda alguns procedimentos cirúrgicos, como por exemplo colocação de sondas esofágicas através de esofagostomia em tartarugas e ovariectomia num camaleão.

No serviço de Internamento, era da competência da estagiária acompanhar diariamente todos os animais internados, bem como receber animais provenientes das consultas de Medicina Interna e participar nas altas médicas. As funções desempenhadas passavam por alimentar os animais, preparar e administrar as medicações instituídas, promover cuidados de higiene e bem-estar animal, realizar o exame físico de estado geral e monitorizar a evolução clínica de cada paciente, prestar os cuidados intensivos necessários, bem como colaborar na realização de exames complementares de diagnóstico.

Desta forma foi possível aprender e treinar a execução de diversos procedimentos em várias espécies, tais como: colheita de sangue; colocação de cateteres endovenosos e intraósseos; alimentação forçada através de sonda; administração subcutânea, intramuscular, endovenosa, intraóssea e intraperitoneal de fármacos; execução de pensos; e eutanásia.

Em Imagiologia foi possível observar a realização de vários exames, nomeadamente exames radiográficos (simples e com contraste), ecográficos (Figura 1) e endoscópicos (Figura 2). A autora participava ativamente na realização das radiografias, quer auxiliando no posicionamento do animal, quer procedendo à revelação da imagem radiográfica, participando igualmente na interpretação da imagem obtida.

Figuras 1 e 2 – Exemplos de exames imagiológicos realizados na CVE: ecografia abdominal num coelho e endoscopia da cavidade celômica numa tartaruga. Fotos originais.



As ecografias eram realizadas pelo Dr. Xavier Valls ou pelo Dr. Sergio Sottomayor, que se deslocava à clínica para o efeito. Este tipo de exame era extremamente requisitado

sobretudo para avaliar a região abdominal de furões, particularmente as glândulas adrenais. A estagiária assistiu também à realização de alguns procedimentos ecoguiados, tais como punções aspirativas, cisto e abdominocenteses. Embora não tão frequentes, foram também observados alguns exames endoscópicos, nomeadamente endoscopias cloacais em aves e répteis em casos de retenção de ovos, e uma endoscopia da cavidade celômica numa tartaruga (Figura 2).

Durante o estágio foi também dada a possibilidade de adquirir alguma experiência na área laboratorial. Era muito frequente ser pedido aos estagiários para executar exames coprológicos (Figura 3), medir o microhematócrito e as concentrações de proteínas totais das amostras com o densitómetro, realizar e observar esfregaços sanguíneos ao microscópio ótico, bem como fazer uma primeira análise dos resultados de hemograma e bioquímicas séricas. De referir que os exames englobados no hemograma, bioquímica sérica, análise de urina e endocrinologia eram realizados no laboratório de análises clínicas da CVE, enquanto as restantes provas de diagnóstico relacionadas com as análises clínicas eram executadas no laboratório de análises Echevarne.

Figura 3 - Observação microscópica de ovos de oxiurídeos no exame coprológico de uma tartaruga. Foto original.



Em variadas ocasiões, a estagiária pôde também acompanhar ou realizar necrópsias, procedendo à recolha e preparação de amostras para análise laboratorial ou para observação local, através de um microscópio. As citologias eram analisadas microscopicamente pelos clínicos da CVE, enquanto o estudo histopatológico das amostras recolhidas era realizado pelo Dr. Carles Juan-Sallés, um patologista especializado em fauna exótica.

O estágio permitiu assim alcançar os objetivos inicialmente propostos, nomeadamente ao proporcionar a aprendizagem, o treino e o aprofundamento dos conhecimentos na área de clínica de animais exóticos.

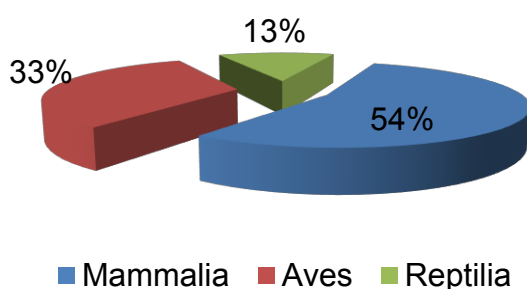
Quanto à casuística acompanhada durante este estágio, pelo facto da CVE ser um centro de referência em clínica de animais exóticos e por se trabalhar com uma vasta panóplia de espécies, a autora optou por agrupar as diferentes espécies por classes (Tabela 1).

Tabela 1 – Número total de animais (agrupados por classe) acompanhados durante o estágio.

Classe Animal	Nº de animais
Mammalia	243
Aves	149
Reptilia	56
TOTAL	448

Relativamente à distribuição do número total de animais acompanhados por grupo taxonómico (Gráfico 1), a classe Mammalia foi a mais representada, seguida pela das Aves e, por último, a Reptilia. Entre os pequenos mamíferos observados mais frequentemente destacaram-se os coelhos (*Oryctolagus cuniculus*), os furões (*Mustela putorius furo*) e os porquinhos-da-índia (*Cavia porcellus*). No grupo das aves, por sua vez, foram os papagaios (*Amazona aestiva*, *Psittacus erithacus*, *Cyanoliseus patagonus*) que se apresentaram com maior frequência, seguidos pelas catorras (*Myiopsitta monachus*), caturras (*Nymphicus hollandicus*), periquitos (*Melopsittacus undulatus*) e agapornis (*Agapornis spp*). Já na classe Reptilia, as tartarugas terrestres e aquáticas (*Testudo graeca*, *Testudo hermani*, *Geochelone pardalis*, *Geochelone sulcata*, *Trachemys scripta*) foram sem dúvida as mais comuns, sendo também frequente observar iguanas (*Iguana iguana*) e dragões barbudos (*Pogona vitticeps*).

Gráfico 1 - Distribuição relativa (%) de animais acompanhados durante o estágio, agrupados por classe.



Medicina Interna

Algumas das patologias mais observadas em mamíferos incluíram o traumatismo por queda, o hiperadrenocorticismismo e insulínoma em furões, e na família Leporidae, a encefalitozoonose e pododermatites geralmente associadas a obesidade e sedentarismo. A má oclusão/sobrecrescimento dentário e a atonia gastrointestinal, tanto em roedores como em coelhos, foram das situações mais vulgares e que mais levaram os donos a trazer os seus animais até ao veterinário. Curiosamente a etiologia de ambas residiu por norma num desequilíbrio alimentar, quer pelo baixo teor de fibra na dieta, quer por não permitir um desgaste dentário adequado. Um caso particularmente interessante foi o do Kiko, um sagui-de-tufos-brancos de 5 meses diagnosticado com raquitismo.

Quanto à casuística observada em aves, entre os casos mais frequentes contam-se os de picacismo (Figura 4), gastrite/enterite, megabacteriose e hipovitaminose A, esta bastante comum em aves com uma dieta à base de sementes. Também a sarna cnemidocóptica e a tricomonose em pombos foram diagnosticadas com alguma frequência.



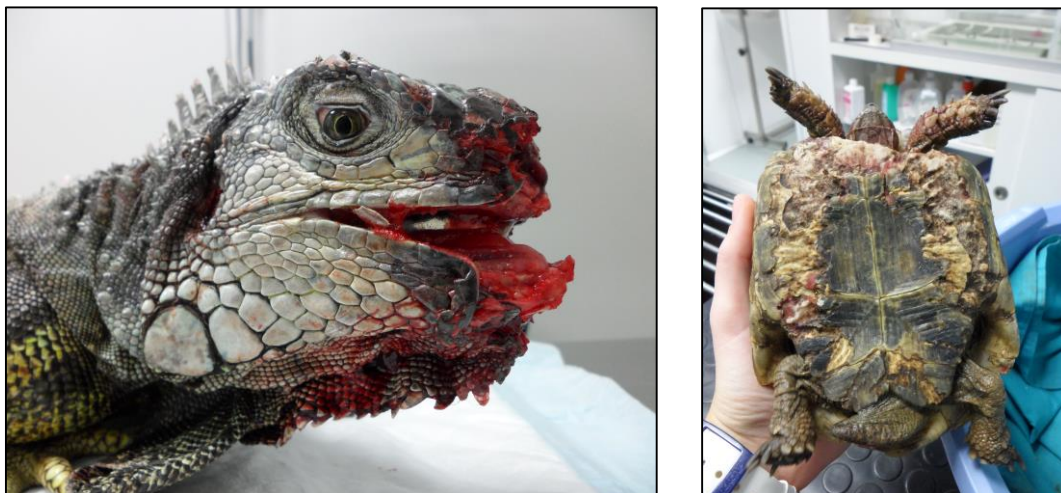
Figura 4 - Picacismo crónico numa caturra. Foto original.

Legenda: A etiologia desta patologia é multifatorial e no seu diagnóstico devem-se considerar problemas de manejo, médicos ou neurológicos. O tratamento passa, muitas vezes, pela terapia médica associada a modificações do ambiente em que o animal se insere. Neste caso, foi necessária a colocação de colar isabelino porque o animal se auto-mutilava.

Outros casos mais esporádicos incluíram, por exemplo, uma caturra com *diabetes mellitus*, um caso de doença de dilatação do proventrículo, e ainda um papagaio Amazonas com rutura dos sacos aéreos cervicais, patologia quase exclusiva de psitacídeos.

Nos répteis, por sua vez, observaram-se com maior regularidade situações de trauma por mordedura (por norma de cão) (Figuras 5a e 5b), parasitismo por oxiurídeos, doença óssea metabólica e prolapsos de cloaca. À semelhança do que acontece com as aves, também os répteis ovíparos podem fazer retenção de ovos, situação que a autora pôde verificar em algumas ocasiões. Uma iguana com discoloração e hiperqueratose da barbela causada pelo fungo *Chrysosporium* anamorfo de *Nannizziopsis vriesii* (CANV) ou uma jiboia com sarna foram outros casos que a estagiária teve oportunidade de acompanhar.

Figuras 5a e 5b - Lesões causadas por mordedura de cão, numa iguana e numa tartaruga. Fotos originais.



De salientar que a maioria das consultas assistidas tinham sempre uma grande componente educacional e informativa. O MV passava informação ao proprietário, tanto sob a forma verbal, como escrita (boletins informativos da autoria dos clínicos da CVE) relacionada com os cuidados de higiene, manejo, alimentação e outras necessidades particulares da espécie em questão. Na família Mustelidae, por exemplo, um bom manejo reprodutivo é extremamente importante devido à elevada prevalência de problemas reprodutivos em furões mantidos em cativeiro. Apesar da informação acerca destas espécies se ter tornado muito mais acessível hoje em dia, verificou-se que muitos dos proprietários não estão devidamente informados sobre os cuidados de manejo específicos para o seu animal. Neste sentido, a medicina preventiva ocupa um papel crucial em clínica de animais exóticos. A emissão de certificados de sanidade, a identificação eletrónica e a vacinação são alguns exemplos de atos preventivos praticados na clínica.

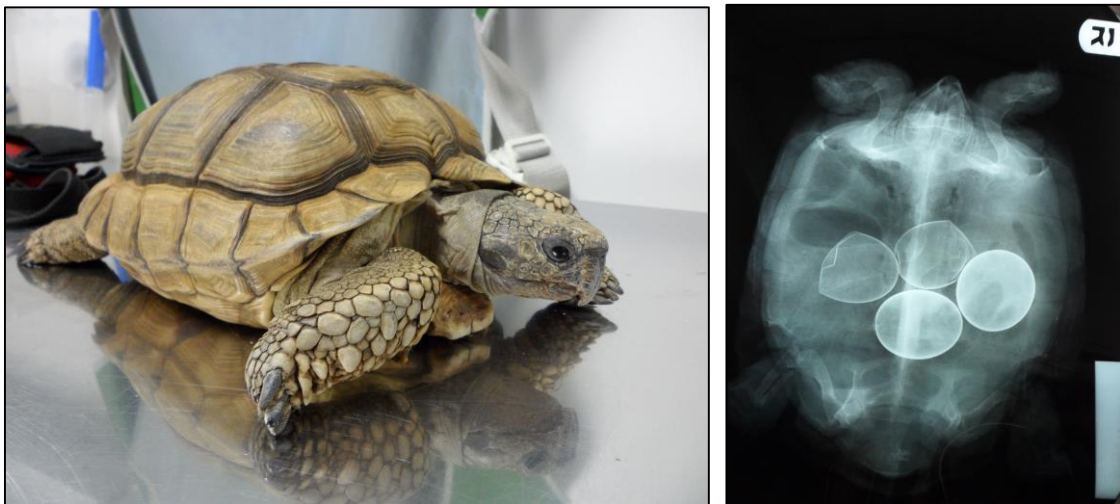
Cirurgia

As orquiectomias e ovariectomias foram das intervenções mais frequentemente observadas, sobretudo em leporídeos mas também em furões, hamsters, porquinhos-da-índia e porcos vietnamitas. Eram ainda comuns as laparotomias exploratórias ou adrenalectomias em furões e a resolução de abscessos em coelhos através da técnica de marsupialização. Nos roedores, o limar dos dentes molares com ou sem extração de dentes, e as cistotomias para remoção de cálculos vesicais foram dos procedimentos mais observados. Algumas cirurgias mais invulgares incluíram a resolução de um prolapso uterino numa chinchila, a enucleação do olho esquerdo de um hamster, e uma histerectomia num ouriço devido a hidrómetra.

A extirpação de massas cutâneas (sobretudo granulomas e quistos foliculares) em aves decorria com bastante frequência. Foi também possível assistir a amputações de dígitos/membros e a uma histerectomia numa catatua após perfuração uterina na tentativa de remover o ovo pela cloaca, uma vez que não se obteve sucesso com o tratamento médico com oxitocina. Um caso peculiar foi o de uma gaivota com um cartucho de bala no ventrículo.

Nos répteis, a colocação de sondas esofágicas por esofagostomia era uma prática comum como forma de assegurar o suporte nutricional do paciente. Também as ovariectomias para resolução de distocias com retenção de ovos eram comuns (Figuras 6a, 6b e 7), não só em tartarugas como também em iguanas e camaleões. Um caso particularmente interessante foi o de uma iguana intervencionada de urgência por distocia e na qual se veio a descobrir a presença de um corpo estranho no estômago (porca de parafuso).

Figuras 6a e 6b - Distocia numa tartaruga observada numa radiografia. Fotos originais.



A tartaruga Yankayu (*Chelonoidis chilensis*) chegou à consulta apresentando um quadro de anorexia há 2 semanas. A radiografia permitiu a visualização de dois ovos hipercalcificados e dois partidos. Uma vez feito o diagnóstico de distocia, o caso teve resolução cirúrgica.

Figura 7 - Ovariohisterectomia numa tartaruga. Foto original.



Também relevantes são as chamadas pequenas cirurgias, o que basicamente inclui todos os procedimentos cirúrgicos que, embora de menor complexidade, tenham sido realizados sob anestesia geral ou sedação. As biopsias de pele, algaliações, remoção de anilhas em aves e a colocação de implantes hormonais cutâneos são exemplos de alguns dos procedimentos observados, com maior destaque para a limpeza cirúrgica de feridas que era particularmente vulgar.

III. Revisão bibliográfica: Insulinoma no furão

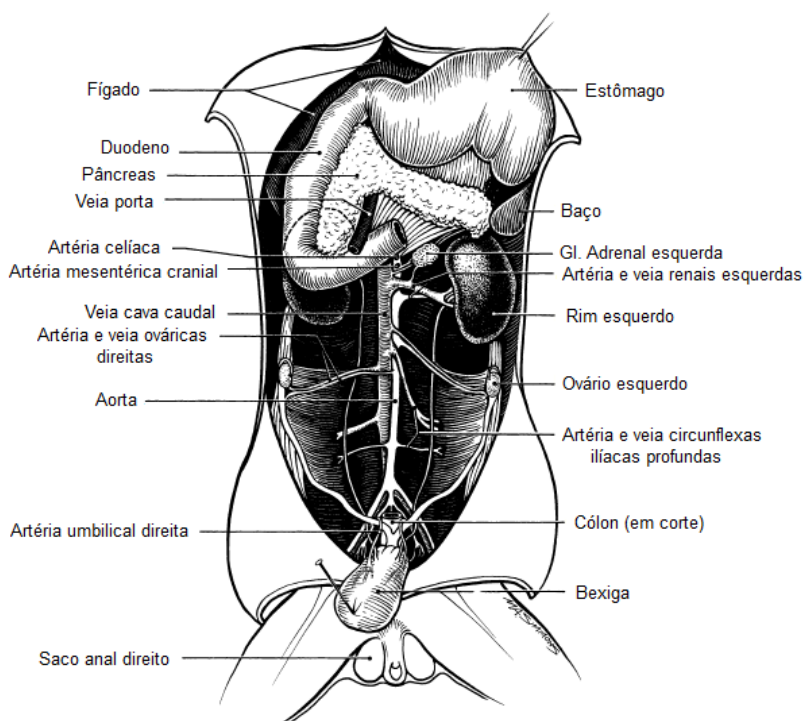
Capítulo 1 - Aspectos anatômicos, histológicos e fisiológicos do pâncreas endócrino

1. Anatomia

1.1. Conformação do pâncreas

O pâncreas do furão é um órgão alongado, em forma de V invertido, cuja coloração varia entre o rosa claro e o vermelho vivo. Divide-se em dois lobos, o esquerdo e o direito, unidos pelo corpo do pâncreas, que consiste no ápice do V e que se encontra caudalmente junto ao piloro (Lewington, 2005) (Figura 8).

Figura 8 - Representação das vísceras abdominais do furão (adaptado de Lewington, 2005).



O lobo esquerdo localiza-se dentro do folheto profundo do omento maior (Bennett, 2009), entre a grande curvatura do estômago e medialmente ao baço. É delimitado dorsalmente pela veia porta, rim esquerdo e glândula adrenal esquerda, e ventralmente pelo cólon transversal e pelo jejuno-íleo. O lobo direito está contido no mesoduodeno e é maior e mais comprido, prolongando-se dorso-medialmente ao longo de vários centímetros pelo duodeno descendente. Ao nível da flexura duodenal caudal, dá uma volta sobre si mesmo, o que faz com que a totalidade do lobo direito se localize à direita da raiz do mesentério. Contacta

dorsalmente com a veia cava caudal, aorta, lobo caudado do fígado, rim direito e glândula adrenal direita. A sua superfície ventral relaciona-se com as ansas intestinais (Evans & An, 2014).

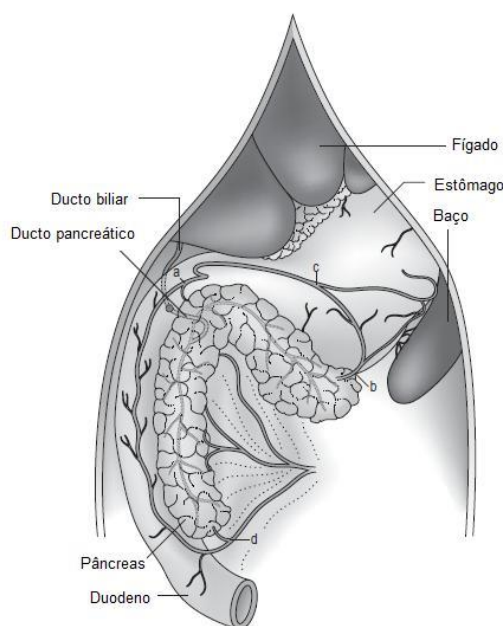
Na maioria dos furões existe um ducto pancreático em cada lobo, os quais se unem para formar o ducto pancreático comum. Este, por sua vez, junta-se ao ducto biliar, abrindo no lúmen do duodeno ao nível da papila duodenal maior, a cerca de 2,8 cm caudalmente à flexura duodenal cranial (Evans & An, 2014). Podem estar presentes um ducto pancreático acessório e uma papila duodenal menor, mas segundo Evans e An (2014), tal só se verifica numa pequena percentagem de furões (1 em 40).

1.2. Vascularização

O lobo direito do pâncreas é irrigado principalmente pelas artérias pancreático-duodenais cranial e caudal, enquanto o suporte vascular do lobo esquerdo é feito por um ramo pancreático da artéria esplénica (Figura 9). As veias análogas fazem a respetiva drenagem (Bennett, 2009).

Os vasos linfáticos drenam para os linfonodos duodenais, se existentes, e para os linfonodos hepáticos, esplénicos e mesentéricos (Evans & An, 2014).

Figura 9 - Aspetos anatómicos do pâncreas (adaptado de Bennett & Pye, 2007).



A imagem evidencia a abertura comum ao ducto biliar e ducto pancreático. Os vasos pancreático-duodenais craniais (a), vasos esplénicos (b), vasos gastro-epiplóicos (c) e os vasos pancreático-duodenais caudais (d) também estão representados.

2. Histologia

O pâncreas do furão é uma glândula mista, exócrina e endócrina, pensando-se que funcione de forma semelhante ao de outras espécies de mamíferos carnívoros (Chen, 2008). Ao possuir uma dupla estrutura histológica que consiste na existência de dois tipos de elementos secretores bem diferenciados, desempenha consequentemente uma dupla função: produz enzimas digestivas libertadas no lúmen intestinal (função exócrina) e hormonas libertadas na corrente sanguínea (função endócrina) (Herdt & Sayegh, 2013).

Do ponto de vista microscópico, encontra-se revestido por uma fina cápsula de tecido conjuntivo, da qual partem septos para o interior, separando o pâncreas em lóbulos. Possui também uma rede capilar extensa, essencial para o processo de secreção (Junqueira & Carneiro, 2004).

O pâncreas exócrino é, em termos funcionais, em tudo igual a uma glândula acinar típica onde os terminais, os ácinos, estão ligados por um sistema de ductos. A sua função exócrina resulta da atividade das células acinares, as quais produzem e armazenam uma secreção enzimática, o suco pancreático, importante na função digestiva. Este suco é posteriormente libertado no duodeno pelos ductos excretores, sendo indispensável para a digestão de nutrientes como as proteínas, amido e triglicéridos (Herdt & Sayegh, 2013).

O pâncreas endócrino constitui apenas 2% de todo o parênquima pancreático e está organizado em grupos celulares designados ilhéus de Langerhans (Lurye & Behrend, 2001), cuja estrutura se descreve a seguir.

2.1. Pâncreas endócrino - os ilhéus de Langerhans

Os ilhéus de Langerhans são micro-órgãos endócrinos vistos como grupos arredondados de células, incrustados e dispersos pelo tecido pancreático exócrino (Junqueira & Carneiro, 2004). Geralmente encontram-se no interior do lóbulo, existindo alguns no tecido conjuntivo interlobular e outros ligados aos ductos exócrinos. São, tendencialmente, mais abundantes na região da cauda do pâncreas (Sisson, Grossman & Getty, 1986).

Envolvendo o ilhéu, e separando-o do restante tecido pancreático, existe uma fina camada de tecido conjuntivo (Junqueira & Carneiro, 2004). Os ilhéus apresentam-se assim bem delimitados, adquirindo tamanhos e formas variáveis desde esférica, alongada, oval a poligonal. O número de células que os constituem não é constante, podendo ser formados por grupos de 20 a 30 células (Hawkins, Summers, Kuhajda & Smith, 1987).

O seu parênquima é constituído por células poligonais ou arredondadas, dispostas em cordões, à volta das quais existe uma abundante rede de capilares sanguíneos com células endoteliais fenestradas. De facto, o suprimento sanguíneo dos ilhéus é extremamente rico. Cada ilhéu recebe até 3 arteríolas, que se subdividem numa rede altamente ramificada de capilares fenestrados, para dentro dos quais as hormonas produzidas são secretadas. A

drenagem é feita por cerca de 6 vénulas que passam entre os ácinos exócrinos em direção às veias interlobulares (Stevens & Lowe, 2005).

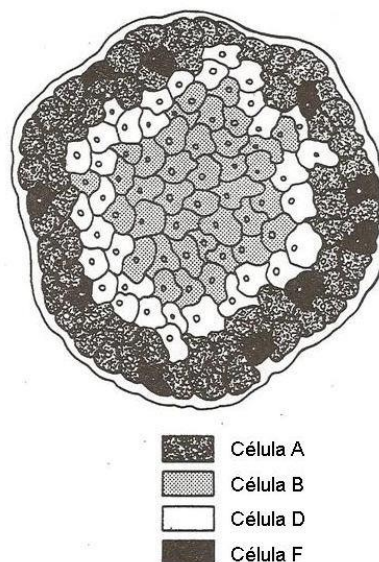
O sistema nervoso autónomo é o responsável pela inervação dos ilhéus. Existem terminações simpáticas e parassimpáticas diretamente à superfície de cerca de 10% das células. A existência de *gap junctions* bem desenvolvidas entre células vizinhas permite a transmissão dos estímulos nervosos a todas as células dos ilhéus. O sistema nervoso autónomo inerva igualmente os vasos sanguíneos, possivelmente influenciando a perfusão dos ilhéus (Stevens & Lowe, 2005).

2.1.1. Estrutura celular

As células endócrinas dos ilhéus são de pequenas dimensões e têm um citoplasma granuloso com pouca afinidade para os corantes, em contraste com as células do parênquima exócrino, que são maiores e aparecem bem coradas nas preparações histológicas. Essa diferença na intensidade de coloração reflete a quantidade relativamente maior de retículo endoplasmático rugoso presente nas células exócrinas, que lhes permite sintetizar grandes quantidades de proteína (Young, Lowe, Stevens & Heath, 2006). Ao corarem menos intensamente pela hematoxilina-eosina (HE) do que as células acinares, o resultado é um aspeto mais claro dos ilhéus quando observados à microscopia ótica.

Enquanto as colorações de rotina permitem apenas o reconhecimento de células acidófilas e basófilas dentro dos ilhéus, é através de colorações especiais e por imunocitoquímica que se conseguem distinguir 4 tipos celulares: A ou alfa (α), B ou beta (β), D ou delta (δ) e F ou PP (Junqueira & Carneiro, 2004) (Figura 10). Estas células são também facilmente identificáveis por microscopia eletrónica, tendo em conta o seu aspeto, tamanho e densidade dos grânulos de secreção (Lage, 2008).

Figura 10 - Ilustração de um ilhéu de Langerhans (adaptado de Greco & Stabenfeldt, 2004).



a) Células α

Estão dispersas pelo ilhéu, aparecendo sobretudo à periferia, e representam cerca de 20% da sua totalidade. São as células de maiores dimensões, podendo o seu diâmetro variar entre os 12 e os 15 μm . Caracterizam-se por possuir um núcleo arredondado e uma massa citoplasmática cujo revestimento lhes proporciona uma forma ovalada (Sisson *et al.*, 1986). Os seus grânulos citoplasmáticos são acidófilos e coram de vermelho pela fucsina-paraldeído de Gomori (Banks, 1986).

b) Células β

Caracterizam-se por terem um contorno poliangular, núcleo arredondado e limites citoplasmáticos pouco definidos. São as mais numerosas, constituindo aproximadamente 75% da totalidade celular dos ilhéus, e localizam-se principalmente na região central do ilhéu. São mais pequenas que as células α , variando o seu diâmetro entre 6 a 12 μm (Sisson *et al.*, 1986). Os seus grânulos secretores são fortemente basófilos e solúveis em álcool, e coram de violeta pela fucsina-paraldeído ou de azul escuro pela hematoxilina-floxina crómica (Banks, 1986).

c) Células δ

Constituem cerca de 5% da totalidade celular destas estruturas, sugerindo-se que representam células α velhas. A sua localização dentro do ilhéu é aleatória, mas caracterizam-se pelo facto de conterem inúmeros pequenos grânulos no citoplasma (Sisson *et al.*, 1986).

d) Células F

Possuem núcleo lobulado e grânulos de secreção arredondados. Existem em pequeno número, não representando mais do que 1 a 2% das células dos ilhéus (Sisson *et al.*, 1986).

A quantidade relativa de cada tipo celular presente não é uniforme, variando consideravelmente com o local do ilhéu no pâncreas (Junqueira & Carneiro, 2004). Recentemente, têm sido conduzidos estudos imunohistoquímicos em muitas espécies de mamíferos no sentido de esclarecer as proporções dos vários tipos de células endócrinas do pâncreas. Os resultados mostram que a distribuição das células β e δ é praticamente constante em qualquer região do pâncreas, enquanto que a das células α e F depende da localização do ilhéu. Nalguns observa-se uma preponderância de células α e noutros de células F, parecendo que as percentagens desses 2 tipos celulares são inversamente proporcionais (Muranishi *et al.*, 1999).

Pelo menos dois outros tipos de células endócrinas estão presentes em pequeno número nos ilhéus, ou espalhados isoladamente ou em pequenos grupos entre os ácinos exócrinos

e ao longo dos ductos. São as chamadas células D-1 e as células enterocromafim (ou EC) (Young *et al.*, 2006).

3. Hormonas pancreáticas e os seus efeitos metabólicos

As hormonas pancreáticas são sintetizadas sob a forma de precursores polipeptídicos (pré-pró-hormona), que são posteriormente clivados enzimaticamente em pró-hormonas, e finalmente armazenadas em grânulos de secreção já na sua forma final. Perante o estímulo adequado, são libertadas por exocitose para o fluido extracelular, onde facilmente se difundem através da parede dos capilares fenestrados para o plasma, encaminhando-se assim para a circulação portal. Desta forma, o fígado é o principal órgão-alvo, recebendo diretamente toda a produção hormonal pancreática (Ruckebush, Phaneuf & Dunlop, 1991).

Os ilhéus de Langerhans contêm, então, uma variedade de tipos celulares com uma organização característica: um núcleo de células β é rodeado por uma orla de células α , δ e F. Os 4 tipos de células neuro-endócrinas que os constituem são comuns a todas as espécies, sendo cada um responsável pela secreção de uma hormona diferente: as células α (A) são produtoras de glucagina; as células β (B) produzem insulina; as células δ (D) produzem somatostatina, e as células F (PP) produzem polipéptido pancreático (Lurye & Behrend, 2001).

Apesar de desempenharem diferentes funções, todas estas hormonas estão envolvidas no controlo do metabolismo, e particularmente, na homeostase da glucose (Greco & Stabenfeldt, 2004). A insulina e a glucagina são os principais produtos da secreção pancreática endócrina, sendo a insulina a hormona hipoglicemiante produzida pelas células β e a glucagina a hormona hiperglicemiante produzida pelas células α (Banks, 1986).

No contexto deste trabalho, e de forma a que se possa compreender melhor a etiologia e patogenia do insulinoma, descreve-se com mais pormenor a natureza da insulina e os seus principais efeitos biológicos.

3.1. Insulina

A insulina é uma proteína que consiste em duas cadeias de aminoácidos, designadas A (21 aminoácidos) e B (30 aminoácidos), ligadas por duas pontes de dissulfureto. Acredita-se que o monómero de insulina seja a forma ativa da molécula, embora também exista nas formas de dímero e hexâmero, sendo esta última complexada a duas moléculas de zinco (Greco & Stabenfeldt, 2004).

Evolutivamente a molécula de insulina tem sido altamente preservada, o que se traduz numa importante implicação prática: as insulinas heterólogas podem ser usadas terapêuticamente sem manifestarem um forte carácter imunogénico. Embora haja algumas

diferenças na composição de aminoácidos entre as espécies, as diferenças são pequenas. Por exemplo, a estrutura da insulina do cão e do suíno é idêntica, e a composição da insulina do gato difere da do cão em apenas 3 aminoácidos da cadeia A (Rijnberk, 1996).

3.1.1. Síntese

A insulina é sintetizada pela mesma via que as restantes hormonas peptídicas. Inicia-se com a formação de um precursor polipeptídico no retículo endoplasmático rugoso, a pré-pró-insulina. Na etapa seguinte a molécula precursora é clivada, removendo-se um pequeno fragmento peptídico para formar uma molécula mais curta e espiralada, a pró-insulina (Greco & Stabenfeldt, 2004). Estruturalmente a pró-hormona contém as duas cadeias A e B da futura molécula de insulina unidas por um pequeno péptido de ligação, o péptido C, com as suas extremidades ligadas por pontes dissulfureto (Ruckebusch *et al.*, 1991).

A pró-insulina é posteriormente processada no aparelho de Golgi e convertida em insulina pela remoção enzimática do péptido C, que acaba por ser clivado por endopeptidases antes do seu armazenamento em grânulos de secreção. Estes grânulos, cada um contendo uma molécula de insulina e uma de péptido C, permanecem no citoplasma até surgir um estímulo apropriado à sua secreção (Ruckebusch *et al.*, 1991).

3.1.2. Secreção

A insulina e o péptido C são libertados para o exterior da célula por exocitose em quantidades equimolares. Uma pequena percentagem de pró-insulina (3%) é também secretada, a qual possui uma ligeira atividade insulínica (Ruckebusch *et al.*, 1991).

A sua secreção é bifásica: numa primeira fase ocorre a libertação aguda e inicial de insulina, relacionada com a exocitose da insulina pré-formada dos grânulos de secreção; a fase crónica da secreção envolve a síntese de proteína e de insulina (Greco & Stabenfeldt, 2004).

3.1.3. Catabolismo

A insulina circula livremente no plasma, sem ligação a proteínas plasmáticas, e em períodos de jejum, a sua concentração é geralmente inferior a 20 $\mu\text{UI/ml}$. Apesar da sua semi-vida extravascular ser relativamente longa, a nível plasmático dura apenas alguns minutos (cerca de 10 minutos) (Lage, 2008). O péptido C, por sua vez, circula em concentrações muito superiores às da insulina e tem um tempo de semi-vida 5 a 6 vezes maior, embora ainda não tenha sido demonstrado ser dotado de bioatividade (Rijnberk, 1996).

Tanto a insulina como o péptido C acabam por atingir o fígado através da circulação portal, onde mais de metade da insulina é retida e metabolizada, enquanto o péptido C o atravessa

totalmente (Rijnberk, 1996). Os rins são o outro local de catabolismo, embora menos importante (menos de 20%) (Ruckebusch *et al.*, 1991).

As pontes de dissulfureto que ligam as cadeias A e B são reduzidas por ação de enzimas presentes nestes órgãos. De seguida, as duas cadeias são submetidas à atividade de proteases, que as reduzem em péptidos e aminoácidos (Greco & Stabenfeldt, 2004).

Uma pequena quantidade de insulina inalterada é excretada na urina (Ruckebusch *et al.*, 1991).

3.1.4. Regulação da secreção

A secreção de insulina está sob a influência de múltiplos fatores metabólicos, hormonais e nervosos. Alguns são estimuladores diretos contribuindo para o início da secreção de insulina, outros são potencializadores (aumentam a resposta induzida por um fator iniciador) e outros inibidores. Além de fatores fisiológicos, a secreção de insulina também pode ser afetada por agentes farmacológicos (Nelson & Cox, 2005).

O fator mais importante no controlo da secreção de insulina é a concentração de glucose sanguínea. As concentrações aumentadas de glucose sanguínea iniciam a síntese e libertação de insulina pelas células β (Greco & Stabenfeldt, 2004). Desta forma, quando a glicémia aumenta, a glucose é transportada até às células β , onde é imediatamente convertida em glucose-6-fosfato pela glucocinase. Esta, ao ser oxidada pelo processo de glicólise, desencadeia uma série de eventos intracelulares que culminam na libertação de insulina por exocitose (Nelson & Cox, 2005).

O controlo exercido pela glucose sobre a secreção de insulina é um sistema de *feedback* positivo, no qual as concentrações aumentadas de glucose resultam num aumento da concentração de insulina (Rijnberk, 1996). A presença de aminoácidos (nomeadamente, leucina) e de ácidos gordos no trato intestinal são também fatores estimulantes da secreção de insulina, embora com menor potência que a glucose (Greco & Stabenfeldt, 2004).

Devido ao facto da ingestão oral de glucose e de proteína ou aminoácidos produzirem uma resposta insulínica maior do que a administração sistémica, pensou-se que existiriam fatores do trato intestinal que afetavam a secreção de insulina. Sabe-se agora que diversas hormonas gastrointestinais, incluindo a gastrina, a colecistocinina (CCK), a secretina e o péptido inibidor gástrico (GIP), funcionam como amplificadores da secreção de insulina. Esta intervenção de hormonas intestinais que atuam na secreção endócrina pancreática constitui o eixo entero-insular. São hormonas que reforçam igualmente o efeito insulinosecretor de determinados estímulos primários, como da glucose e dos ácidos aminados (Ruckebusch *et al.*, 1991).

Embora também atuem por ligação a recetores específicos na membrana plasmática das células β , existem outras hormonas, para além das do trato gastrointestinal, cuja intervenção

é importante para o controlo da secreção insulínica. A glucagina das células α exerce um efeito estimulador direto sobre as células β . De modo contrário, a somatostatina tem um efeito inibitório sobre a secreção (Greco & Stabenfeldt, 2004).

A secreção de insulina está igualmente submetida a um controlo nervoso. As catecolaminas tendem a inibir a secreção de insulina através de uma interação com os recetores α -adrenérgicos nas células β . Enquanto a adrenalina é a principal catecolamina circulante que afeta a secreção de insulina, a noradrenalina também exerce influência porque o pâncreas recebe inervação adrenérgica pelo sistema nervoso autónomo. Do sistema nervoso autónomo, também recebe inervação colinérgica que, ao contrário da estimulação adrenérgica, aumenta a secreção de insulina através da libertação de acetilcolina (Greco & Stabenfeldt, 2004).

3.1.5. Ações metabólicas

A insulina exerce os seus efeitos nas células-alvo após a sua ligação a recetores de membrana plasmáticas específicos. Esta ligação resulta numa autofosforilação em determinados locais da molécula do recetor de membrana. O recetor fosforilado ativa proteínas intracelulares, que se dirigem para a superfície celular e facilitam o transporte de nutrientes (glucose, aminoácidos) para as células-alvo. O transporte facilitado de insulina favorece grandemente a entrada de glucose na célula, como acontece no tecido muscular e no tecido adiposo. No cérebro e no fígado, por sua vez, a entrada de glucose através da membrana plasmática ocorre por difusão, independentemente da insulina (Rijnberk, 1996).

O número de recetores nas células-alvo é variável: a falta de insulina, a inanição e os agentes hipoglicemiantes orais aumentam o seu número, enquanto a presença de níveis elevados e crónicos de insulina e a obesidade o diminuem. Por outro lado, quando a concentração de insulina é baixa (como acontece nos períodos de jejum e de exercício físico), a ligação aos recetores está favorecida. Com uma elevada ingestão de hidratos de carbono e obesidade, os níveis relativamente elevados de insulina reduzem a afinidade para os recetores. A afinidade destes recetores para a insulina está inversamente relacionada com o nível de glucocorticoides no plasma (isto é, está aumentada quando há menos glucocorticoides em circulação, e reduzida quando há excesso deles) (Ruckebusch *et al.*, 1991).

De uma forma geral, as principais funções da insulina são anabólicas, atuando em diversos locais dentro das vias metabólicas dos glúcidos, lípidos e proteínas. O efeito resultante das suas ações é o de diminuir as concentrações sanguíneas de glucose, ácidos gordos e aminoácidos, e promover a conversão intracelular destes compostos nas suas formas de armazenamento (isto é, glicogénio, triglicéridos e proteínas respetivamente) (Greco & Stabenfeldt, 2004).

O fígado é um órgão-alvo particularmente importante, em parte porque o efluente venoso pancreático passa por ele diretamente. O músculo e o tecido adiposo desempenham também um papel central (Greco & Stabenfeldt, 2004).

a) Ação sobre o metabolismo de hidratos de carbono

A insulina tem efeitos profundos sobre o metabolismo dos hidratos de carbono. Facilita a utilização de glucose num efeito denominado glicólise, que envolve a oxidação da glucose até piruvato e lactato através de indução de enzimas como a glucocinase, fosfofrutocinase e piruvatocinase. O culminar destas reações bioquímicas é a diminuição da concentração de glucose (Greco & Stabenfeldt, 2004).

No parênquima hepático promove a produção de glicogénio, aumentando a atividade da glicogénio-sintetase. Concomitantemente, inibe os eventos catabólicos como a glicogenólise, a neoglucogénese e a cetogénese. Ao promover a síntese proteica, diminui a quantidade de aminoácidos disponíveis para a neoglucogénese, diminuindo também a atividade das enzimas hepáticas envolvidas na conversão de aminoácidos a glucose (Rijnberk, 1996).

No músculo, estimula a síntese proteica promovendo o transporte de aminoácidos. Além disso, aumenta a síntese de glicogénio de forma a repor as reservas gastas pela atividade muscular (Rijnberk, 1996).

No tecido adiposo inibe a lipólise por inibição da lipase, limitando dessa forma a produção de ácidos gordos livres. Promove igualmente o transporte de glucose através da membrana celular dos adipócitos. Parte desta glucose é usada na síntese de ácidos gordos, no entanto, a sua maioria é utilizada na síntese de fosfato- α -glicerol. Este combina-se com os ácidos gordos para formar triglicéridos e, conseqüentemente, favorece o armazenamento de reservas lipídicas (Rijnberk, 1996).

b) Ação sobre o metabolismo lipídico

O metabolismo dos lípidos também está dependente da ação da insulina. De uma forma geral, a insulina estimula a lipogénese e diminui a lipólise.

A nível hepático, a insulina favorece a síntese de ácidos gordos. O papel destes na síntese de triglicéridos ou na cetogénese é posteriormente determinado pelas concentrações respetivas de insulina e de glucagina no sangue portal. Deste modo, a insulina favorece a síntese de triglicéridos, enquanto a glucagina favorece a cetogénese (Montrade, 1989 citado por Lage, 2008).

A nível do tecido adiposo, a insulina estimula a transformação de glucose em fosfoglicerol e favorece igualmente a síntese de triglicéridos. Ativa as lipases lipoproteicas, permitindo a captação de ácidos gordos livres provenientes do fígado. A insulina inibe também a

triglicérido lipase, o que origina uma diminuição da concentração em ácidos gordos livres no plasma e uma redução do seu afluxo ao fígado (Rijnberk, 1996).

c) Ação sobre o metabolismo proteico

Promove a captação de aminoácidos pela maioria dos tecidos, incluindo o músculo esquelético, mas não pelo fígado. Promove a síntese de proteína e inibe a degradação proteica, contribuindo portanto para a manutenção de um balanço positivo de azoto.

Na deficiência insulínica o catabolismo proteico aumenta, com quantidades aumentadas de aminoácidos disponíveis para a neoglucogénese hepática e um aumento resultante da glicémia (Greco & Stabenfeldt, 2004).

3.2. Glucagina

É a hormona produzida pelas células α dos ilhéus de Langerhans. Embora com pouca relevância terapêutica, tem uma estreita relação com a insulina no controlo do metabolismo da glucose (Ruckebusch *et al.*, 1991).

A molécula de glucagina é um polipéptido que consiste numa cadeia simples composta por 29 aminoácidos, havendo uma considerável homologia na composição de aminoácidos entre as espécies. Pertence a uma família de hormonas (família das secretinas) que inclui o péptido intestinal vasoativo (VIP) e o GIP (Ruckebusch *et al.*, 1991). Para além do pâncreas, existem outros locais de produção de moléculas imunologicamente semelhantes à glucagina, nomeadamente no estômago e no intestino delgado. É metabolizada principalmente pelo fígado e rins, tendo uma semi-vida no plasma de cerca de cinco minutos (Greco & Stabenfeldt, 2004).

A glucagina serve como uma hormona catabólica, que mobiliza energia durante períodos de jejum ou lesão (trauma ou doença). Pode-se considerar que funciona como antagonista da insulina, cujo objetivo primário é o de armazenar compostos biológicos em períodos de abundância (Ruckebusch *et al.*, 1991). As suas ações fisiológicas são opostas às da insulina, sendo que a maioria dos seus efeitos estão centrados no fígado: a glucagina atua no sentido da diminuição da síntese do glicogénio, aumento da glicogenólise e aumento da neoglucogénese, estando este último relacionado com os seus efeitos no metabolismo proteico. O resultado final é um aumento da glicémia (Greco & Stabenfeldt, 2004).

As alterações na secreção de glucagina compensam os efeitos da insulina relativamente à ingestão diária de alimentos e aos intervalos entre os períodos de ingestão alimentar. Após o consumo de alimento, a resposta inicial do sistema metabólico é o aumento da secreção de insulina, que resulta na conservação de energia através da formação de meios de armazenamento de hidratos de carbono, lípidos e proteínas. A secreção de glucagina, que se inicia com a ingestão do alimento, aumenta quando o intervalo entre as ingestões se

estende e a glicémia começa a decair. Esta secreção permite ao indivíduo mobilizar a energia armazenada para a manutenção da homeostase da glucose (isto é, para prevenir a hipoglicémia pós-prandial) (Greco & Stabenfeldt, 2004).

O principal fator que regula a produção de glucagina é a concentração de glucose plasmática. Ao contrário da síntese de insulina, a diminuição das concentrações de glucose estimula a síntese e a libertação de glucagina, uma relação que representa um sistema de *feedback* negativo. Desta forma, a regulação da glucagina atua em série com a da insulina para manter as concentrações de glucose dentro de um intervalo fisiológico (Greco & Stabenfeldt, 2004).

Relativamente ao metabolismo lipídico, a glucagina promove a lipólise e um aumento dos ácidos gordos, o que exerce um efeito de *feedback* negativo sobre a secreção de glucagina. A ingestão de proteínas representa a exceção à regra de respostas opostas da glucagina e da insulina. De facto, após ingestão proteica, e em particular de alguns aminoácidos como a arginina e alanina, verifica-se uma resposta complementar com libertação de glucagina e insulina. A secreção aumentada de insulina, em resposta aos níveis plasmáticos aumentados de aminoácidos, leva à diminuição da glicémia, e a glucagina aumentada pode contrabalançar através do aumento da neoglucogénese hepática, resultando na manutenção da glicémia dentro dos limites normais (Greco & Stabenfeldt, 2004).

À semelhança do que se verifica com a insulina, as hormonas gastrointestinais, com exceção da secretina, estimulam a produção de glucagina. Tanto a estimulação simpática quanto a parassimpática do sistema nervoso autónomo induzem a secreção de glucagina. O jejum, exercício físico intenso, *stress*, glucocorticoides e a hormona do crescimento (GH) são outros fatores que promovem a síntese e libertação de glucagina. Em contrapartida, a hiperglicémia, o aumento dos ácidos gordos ou corpos cetónicos, a insulina e a somatostatina são fatores supressores (Ruckebusch *et al.*, 1991).

3.3. Somatostatina

Foi primeiramente descrita no cérebro como um péptido de 14 aminoácidos que inibe a secreção da GH pela *pars distalis*. A molécula foi posteriormente identificada em diversos tecidos, incluindo noutras áreas do cérebro, no trato gastrointestinal e nas células δ dos ilhéus pancreáticos. A sua síntese e secreção são semelhantes às observadas para outras hormonas proteicas. O seu metabolismo é rápido (cerca de dois minutos) e ocorre principalmente no fígado e nos rins (Greco & Stabenfeldt, 2004).

As suas ações podem ser classificadas como inibitórias: inibe os processos digestivos pela diminuição da absorção e digestão dos nutrientes; diminui a motilidade e a atividade secretora do trato gastrointestinal; e inibe a secreção das hormonas pancreáticas – insulina, glucagina e polipéptido pancreático. Uma das suas mais importantes funções fisiológicas é a

regulação das células endócrinas do pâncreas. A somatostatina inibe a secreção de todos os tipos de células endócrinas dos ilhéus de Langerhans, incluindo das células δ . As células α são mais afetadas pela ação inibidora da somatostatina do que as células β , portanto a secreção de glucagona é mais afetada pela somatostatina do que a secreção de insulina (Greco & Stabenfeldt, 2004).

A sua secreção é aumentada pela ação das hormonas gastrointestinais, por nutrientes como a glucose e aminoácidos, e por neurotransmissores do sistema nervoso autónomo como a adrenalina, a noradrenalina e a acetilcolina. Das hormonas produzidas pelo pâncreas, apenas a glucagona estimula a secreção de somatostatina (Ruckebusch *et al.*, 1991).

3.4. Polipéptido pancreático

É um polipéptido de 36 aminoácidos, produzido pelas células F do pâncreas. A sua secreção é exclusivamente de origem pancreática. Os seus efeitos são dirigidos ao trato gastrointestinal. Por um lado, inibe a secreção de enzimas pancreáticas e a contração da vesícula biliar, por outro estimula a motilidade intestinal e o esvaziamento gástrico (Greco & Stabenfeldt, 2004).

As hormonas intestinais, incluindo a CCK, secretina e gastrina, promovem a secreção deste polipéptido, bem como a estimulação do nervo vago. A ingestão de proteínas tem um efeito estimulador sobre a sua secreção, ao contrário da ingestão de hidratos de carbono e lípidos, que parece ter pouco efeito. Como indicado anteriormente, a somatostatina inibe a sua secreção (Greco & Stabenfeldt, 2004).

3.5. Outros péptidos

Diversas técnicas imunocitoquímicas revelam a presença de outros péptidos produzidos pelos pâncreas, nomeadamente o GIP, a CCK, a secretina, a corticotrofina e a hormona libertadora de tirotrofina (TRH). O seu papel fisiológico no seio dos ilhéus é, contudo, ainda pouco conhecido (Rijnberk, 1996).

A secreção de motilina, serotonina e substância P tem sido atribuída às células EC, enquanto as células D-1 parecem ser produtoras de VIP (Stevens & Lowe, 2005).

Os ilhéus de Langerhans acabam por funcionar como uma unidade secretora tricelular, com capacidade para regular os níveis de glucose minuto a minuto e modular o anabolismo e catabolismo da glucose de acordo com as necessidades fisiológicas (Ruckebusch *et al.*, 1991). As células α , β e δ exercem um efeito parácrino, em virtude da sua proximidade: as hormonas produzidas são libertadas para o espaço extracelular e atingem as células-alvo por difusão (Nelson & Cox, 2005).

A somatostatina das células δ desempenha uma ação local inibidora direta sobre a

produção endócrina de ambas as células α e β . De modo semelhante, a insulina das células β inibe a produção das células α , enquanto a glucagina das células α estimula a secreção de insulina pelas células β (Ruckebusch *et al.*, 1991).

A glucose representa um estímulo para as células β e δ produzirem insulina e somatostatina respetivamente, sendo que ambas vão inibir as células α . Os aminoácidos estimulam a libertação de glucagina bem como de insulina. O tipo e a quantidade de hormonas libertadas durante a ingestão está dependente do rácio entre os hidratos de carbono e a proteína ingeridos. Quanto maior for o conteúdo em hidratos de carbono da refeição, menor será o estímulo exercido pelos aminoácidos para a secreção de glucagina. Por outro lado, uma refeição maioritariamente proteica irá resultar numa maior secreção de glucagina (Rijnberk, 1996).

Capítulo 2 - Insulinoma no furão

As neoplasias das células β pancreáticas, mais conhecidas por insulinoma, têm sido diagnosticadas e documentadas no furão ao longo dos últimos 20 anos. Existem vários estudos retrospectivos que documentam a sua incidência, características clínicas e tratamento nesta espécie (Ehrhart, Withrow, Ehrhart & Wimsatt, 1996; Caplan *et al.*, 1996; Li, Fox & Padrid, 1998; Williams & Weiss, 2004).

1. Epidemiologia

Historicamente o furão foi considerado resistente ao desenvolvimento de neoplasias (Li *et al.*, 1998), no entanto, nas últimas 3 décadas, tem-se notado um aumento da incidência de doenças neoplásicas nesta espécie (Bakthavatchalu, Muthupalani, Marini & Fox, 2016). De acordo com 2 estudos, aproximadamente 40% e 53% das neoplasias diagnosticadas em furões são de origem endócrina (Fox, Dangler, Snyder, Richard & Thilsted, 2000; Antinoff & Hahn, 2004). O insulinoma é a neoplasia endócrina mais observada em furões, com uma incidência de 21,7% e 25% do total de neoplasias diagnosticadas em 2 estudos retrospectivos (Li *et al.*, 1998; Williams & Weiss, 2004).

É uma patologia típica de furões de meia-idade e idosos. Como apontado pelos diversos estudos consultados (Ehrhart *et al.*, 1996; Caplan *et al.*, 1996; Weiss, Williams & Scott, 1998), a idade média no momento do diagnóstico é de 5 anos, embora possa ser observado em animais entre os 2 e os 7 anos de idade. Estes dados estão de acordo com os resultados obtidos por Li *et al.* em 1998 num estudo retrospectivo de 574 casos, em que a idade média de incidência de doença neoplásica no furão se encontra entre os 4 e os 7 anos.

A maioria dos furões começa a manifestar sinais clínicos por volta dos 4-6 anos e, embora seja bastante raro em animais jovens, está descrito um caso de insulinoma funcional num furão com 2 semanas de vida (Li *et al.*, 1998).

Em 3 estudos retrospectivos verificou-se que o diagnóstico em machos foi mais frequente do que em fêmeas; no entanto parece ser apenas o reflexo de uma sobre-representação do sexo masculino na amostra do que uma real predisposição de género (Ehrhart *et al.*, 1996; Caplan *et al.*, 1996; Weiss *et al.*, 1998).

A elevada prevalência de insulinoma em populações específicas, nomeadamente nos Estados Unidos da América e Japão (cujas colónias são frequentemente obtidas a partir de linhagens americanas), aponta para a existência de uma componente hereditária. Embora ainda não totalmente esclarecida, a predisposição genética é altamente provável, e tem

despertado algum interesse dada a sua semelhança com a síndrome humana de neoplasias endócrinas múltiplas (MEN-1) (Miller, Marini & Fox, 2014).

Outros elementos tem também vindo a ser identificados como potenciais fatores de risco para insulinoma. A esterilização a uma idade precoce, por exemplo, pode estar relacionada com a sua incidência (Lewington, 2007). Da mesma forma, tem sido sugerido que a dieta desempenha um papel na fisiopatologia do insulinoma. Os furões americanos são alimentados sobretudo com rações comerciais, por oposição a muitos países europeus e na Austrália, onde o insulinoma é menos comum, em que a dieta inclui frequentemente presas inteiras e carne fresca (Lewington, 2007). Especula-se que o elevado teor de hidratos de carbono na dieta pode sensibilizar as células β a produzir mais insulina, e com o tempo conduzir a hiperplasia e transformação neoplásica (Brown, 2001). No entanto, até à data ainda não foram conduzidos ensaios controlados para determinar se a dieta constitui de facto um fator de risco.

2. Fisiopatologia

Tanto nos seres humanos como nos animais saudáveis, o rácio entre as concentrações sanguíneas de insulina e glucose permanece constante graças ao controlo exercido pelas células β dos ilhéus pancreáticos. Em condições normais, a taxa de secreção de insulina aumenta quando a concentração de glucose no sangue (glicémia) excede os 110 mg/dl, e é inibida quando se encontra abaixo dos 60 mg/dl (Nelson, 2015).

Quando estão presentes células β neoplásicas, estas têm a capacidade de sintetizar e libertar insulina indiscriminadamente. Comportam-se de forma autónoma, não respondendo a estímulos inibitórios normais como hipoglicémia ou hiperinsulinémia. Além disso, também libertam quantidades exageradas de insulina face a estímulos provocatórios normais. Desta forma, os insulinomas produzem os seus efeitos através de uma superprodução de insulina (hiperinsulinémia), o que conduz por sua vez a hipoglicémia, por ação dos efeitos metabólicos da insulina: há supressão da produção endógena de glucose pelo fígado (neoglucogénese e glicogenólise) e estimulação da absorção de glucose pelos tecidos periféricos - músculo, fígado e tecido adiposo (Nelson, 2015).

Os sinais clínicos associados à hipoglicémia resultante correlacionam-se com a taxa de declínio da concentração de glucose no sangue, e com o grau e duração da hipoglicémia (Leifer, Peterson & Matus, 1986). Podem ser classificados como neuroglucopénicos, simpático-adrenérgicos, ou ainda como uma combinação de ambos (Quesenberry & Rosenthal, 2004).

Os sinais neuroglucopénicos derivam de um menor aporte de glucose ao cérebro. As células do tecido nervoso absorvem glucose por difusão, ou seja, é um processo não

insulinodependente (Hess, 2004). Como as células do sistema nervoso central têm um elevado metabolismo e utilizam a glucose como principal fonte de energia, quando estão privadas deste nutriente resultam sinais clínicos como apatia, letargia, ataxia, fraqueza, desorientação, comportamento estranho (“olhar para o vazio”), colapso, fraqueza acentuada dos membros posteriores, convulsões e coma (Elie & Zerbe, 1995 citado por Rosenthal & Wyre, 2012; Nelson, 2015). Uma hipoglicémia grave e prolongada pode resultar em hipoxia cerebral e possivelmente em lesões cerebrais irreversíveis (Hess, 2004).

As manifestações simpático-adrenérgicas ocorrem quando há uma menor chegada de glucose ao hipotálamo e a consequente estimulação do sistema nervoso simpático - aumento do tônus simpático e libertação de catecolaminas. São sinais associados à reação de alarme (fuga ou luta), tais como tremores musculares, *stress*, irritabilidade, fome, vocalizações, taquicardia e midríase (Leifer *et al.*, 1986).

Num estado de hipoglicémia crónica, frequentemente observado em furões com insulinoma, a glicémia vai diminuindo lentamente e evita a ativação do sistema nervoso simpático. Estes animais são capazes de tolerar níveis extremamente baixos de glucose no sangue (30 a 40 mg/dl) durante períodos prolongados, sem exibir qualquer sintomatologia clínica. Tornam-se sintomáticos apenas quando a concentração sanguínea de glucose diminui ligeiramente, como pode acontecer em situações de exercício físico ou jejum (Nelson, 2015).

Em animais normais, um valor baixo de glicémia despoleta os glucorecetores no rombencéfalo e hipotálamo, induzindo a libertação de epinefrina, cortisol, glucagina e hormona de crescimento. Estas hormonas exercem um efeito hiperglicémico, ao aumentar a produção e libertação de glucose e simultaneamente diminuir a sua utilização - estimulam a neoglucogénese e glicogenólise hepáticas e inibem o uso periférico de glucose (Leifer *et al.*, 1986; Quesenberry & Rosenthal, 2004). São as chamadas hormonas contrarreguladoras ou antagonistas, pois ajudam a contrariar os efeitos da insulina durante episódios hipoglicémicos, bem como a maximizar o aporte de glucose ao sistema nervoso central (SNC) (Lurye & Behrend, 2001). A epinefrina e glucagina são libertadas numa primeira fase como resposta à hipoglicémia, enquanto o cortisol e a hormona de crescimento o fazem só mais tarde, o que explica que sinais clínicos relacionados com a libertação de catecolaminas precedam frequentemente o aparecimento de sinais neuroglucopénicos (Lurye & Behrend, 2001).

Este mecanismo de *feedback*, que ajuda a estabilizar o animal, está comprometido em animais com insulinoma (Leifer *et al.*, 1986; Quesenberry & Rosenthal, 2004). Inicialmente ainda existe algum grau de estimulação hepática, o que permite ao animal manter-se num estado normal entre episódios hipoglicémicos. Dessa forma, faz igualmente com que os proprietários evitem trazer o animal à consulta assim que observam os primeiros sinais (Rosenthal & Wyre, 2012). Com a progressão da doença, o processo acaba por ser

ineficiente, o efeito hiperglicémico destas hormonas é suprimido e a concentração de glucose no sangue continua a diminuir (Leifer *et al.*, 1986; Quesenberry & Rosenthal, 2004).

3. Sinais clínicos

Os furões com insulinoma apresentam sinais de hipoglicémia, os quais podem variar consoante o grau de hipoglicémia e a taxa de declínio da glucose no sangue. O início dos sinais clínicos pode ser lento e insidioso, não sendo facilmente reconhecido pelo proprietário. Alguns destes sinais são por exemplo a redução de atividade, perda de peso e dificuldade em erguer-se de uma posição de decúbito. À medida que a doença progride e a hipoglicémia se vai agravando, desenvolve-se outro tipo de sintomatologia mais significativa, que pode incluir hipotermia, ptialismo, apatia, tremores, colapso, ou um aspeto de “olhos vidrados” (Wolf, 2009).

O aparecimento dos sinais clínicos pode ocorrer de forma aguda ou como um processo crónico que decorre durante semanas ou meses (Quesenberry & Rosenthal, 2004). Num estudo retrospectivo de insulinoma em furões verificou-se que o tempo médio decorrido desde o aparecimento dos sinais clínicos até à apresentação ao MV era de 90 dias (Ehrhart *et al.*, 1996).

Os sinais clínicos mais comuns no furão são letargia e fraqueza, seguidos por ptialismo, levar as patas à boca e perda de peso (Tabela 2).

Tabela 2 - Incidência de sinais clínicos associados a insulinomas em 161 furões (adaptado de Rosenthal & Wyre, 2012).

Sinais Clínicos	Nº de Furões	Percentagem (%)
Letargia	125	78
Fraqueza	107	66
Ptialismo	62	39
Levar as patas à boca	40	25
Perda de peso	40	25
Fraqueza dos membros posteriores	31	19
Colapso	30	19
Convulsões	22	14
Ataxia	22	14
Vómito	11	7
Espasmos	10	6
Comportamento Anormal	2	1
Tremores	2	1
Desorientação	1	<1

O ptialismo tem sido também observado em pessoas com doenças neurológicas, que são submetidos a terapias de choque com doses altas de insulina; pensa-se que esteja

relacionado com a estimulação do sistema nervoso autónomo (Bachrach, 1953 citado por Rosenthal & Wyre, 2012).

Os furões com insulinoma podem apresentar-se com um quadro de levar as patas à boca bastante pronunciado, podendo mesmo aparentar terem algum corpo estranho preso na cavidade bucal ou terem ingerido alguma substância nociva, uma preocupação muitas vezes expressa pelo proprietário. Esta situação pode chegar a ser algo dramática e resultar em escoriações ou hemorragias com origem na boca, lábios ou região peri-bucal. Tem sido sugerido que esta sintomatologia é presumivelmente causada por náusea (Antinoff & Hahn, 2004). Alternativamente, o furão pode estar a experienciar algo semelhante ao que seres humanos com insulinoma têm descrito: dormência e uma sensação de formiguelo nos lábios e na língua, o que se pensa estar relacionado com uma neuropatia periférica associada à hipoglicémia (Bazil & Pack, 2001).

Tal como observado em pacientes caninos, felinos e humanos, também nos furões as manifestações clínicas podem ter uma duração que varia entre vários minutos a várias horas, e geralmente terminam com recuperação espontânea assim que o paciente ingere ou lhe é administrada uma solução glucosada (Brentjens & Saltz, 2001 citado por Rosenthal & Wyre, 2012; Quesenberry & Rosenthal, 2004; Nelson, 2015). A maioria dos furões exhibe múltiplos sinais clínicos que são geralmente episódicos, mas que tendem a aumentar em frequência e gravidade se deixados sem tratamento (Lumeij, van der Hage, Dorrestein & van Sluijs, 1987; Elie & Zerbe, 1995 citado por Rosenthal & Wyre, 2012). Episódios prolongados de hipoglicémia grave resultam na privação de glucose das células nervosas e hipoxia cerebral, o que conduz a subseqüentes lesões do córtex cerebral (Chen, 2008).

4. Apresentação ao exame físico

Ao realizar o exame físico de furões com insulinoma, os sinais são muito variáveis e muitas vezes pouco significativos. As alterações mais comuns são inespecíficas e podem incluir letargia, fraqueza generalizada, fraqueza dos membros posteriores (Figura 11) e perda de peso (Pollock, 2012; Rosenthal & Wyre, 2012).

Devido ao facto da maioria dos furões afetados serem já de idade média ou avançada, podem estar presentes sinais associados com o envelhecimento ou com outras doenças concomitantes: alopecia, nódulos cutâneos, hipertrofia vulvar, prostatomegália e arritmias cardíacas (Rosenthal & Wyre, 2012). De facto, é comum nestes pacientes a presença de neoplasia adrenal, linfoma, tumores cutâneos ou cardiomiopatias (Lightfoot, 2009; Perpiñán, 2014).

Figura 11 - Furão com fraqueza do terço posterior. Foto original cedida pelo Dr. Xavier Valls.



Numa situação de emergência, o animal pode-se apresentar aparentemente desorientado com olhar vidrado, e com ptialismo e feridas orais devido a auto-traumatismo. Nos casos mais graves, o furão pode ter convulsões ou obnubilação, ou mesmo estar em estado comatoso (Rosenthal & Wyre, 2012), embora a forma de apresentação mais comum seja o colapso (Orcutt, 2005).

Por vezes, o animal pode aparecer fisicamente normal e não ter nenhum sinal clínico discernível. Nestes casos, acabam por se descobrir eventuais nódulos pancreáticos na sequência de laparotomia exploratória por suspeita de neoplasia adrenal, e que posteriormente se confirmam histologicamente como insulinomas (Quesenberry & Rosenthal, 2004).

5. Diagnóstico

O diagnóstico presuntivo de insulinoma pode ser feito com base na anamnese, nos sinais clínicos e na demonstração de hipoglicémia persistente (Wolf, 2009). A hipoglicémia é definida como uma concentração de glucose sanguínea abaixo de 60 mg/dl (Rosenthal & Wyre, 2012), podendo ser necessárias várias amostras de sangue para confirmar o estado hipoglicémico de um furão (Lewington, 2007).

No trabalho de Caplan *et al.* (1996), a totalidade dos 57 furões em estudo com insulinoma confirmado apresentaram valores de glicémia inferiores a 60 mg/dl. Uma glicémia de menos de 60 mg/dl num furão com idade compatível é fortemente sugestiva e apoia o diagnóstico de insulinoma, podendo não ser necessários mais exames complementares. Muitos clínicos consideram mesmo diagnóstico a presença de uma hipoglicémia isolada num furão clinicamente compatível, sem requerer testes adicionais (Rhody, 2006).

Embora a existência de hipoglicémia num furão com sinais neuroglucopénicos seja altamente sugestiva da presença de insulinoma, devem-se sempre considerar outros

diagnósticos diferenciais de hipoglicémia. Segundo Nelson (2015), esta pode resultar de uma série de causas, tanto em animais como em seres humanos:

- neoplasia, por utilização excessiva de glucose pelas células neoplásicas;
- disfunção da neoglucogénese e glicogenólise hepáticas, como ocorre na patologia hepática grave (shunt portal, cirrose);
- deficiência em hormonas contrarreguladoras de glucose (hipoadrenocorticism);
- sépsis, por aumento do consumo de glucose ao nível dos tecidos;
- aumento do uso de glucose secundário a policitemia;
- inanição ou anorexia, por consumo inadequado de glucose e de outras substâncias necessárias para a neoglucogénese;
- artefacto, por má conservação da amostra;

Muitas destas situações podem ser diagnosticadas ou excluídas com uma anamnese detalhada e um exame físico associado a análises sanguíneas de rotina ou a ecografia abdominal (Rosenthal & Wyre, 2012).

A hipoglicémia artefactual ocorre se se armazenar a amostra sob a forma de sangue total. Com este método, foram já reportadas perdas na concentração de glucose na ordem dos 10% por hora (Cole, 1986 citado por Rosenthal & Wyre, 2012). Anteriormente, recomendava-se o uso de tubos tratados com fluoreto de sódio para a recolha de amostras sanguíneas em que se pretendia determinar a concentração de glucose (Kerr, 2002). Informação mais recente indica, no entanto, que a hemólise é um fenómeno frequente com o uso destes tubos, o que resulta em valores de glucose falsamente diminuídos (Nelson, 2015).

5.1. Tríade de Whipple

Em ambiente clínico, o diagnóstico de insulinoma é muitas vezes feito através da demonstração da chamada tríade de Whipple, em que devem ser cumpridos 3 critérios: (1) presença de hipoglicémia, (2) desenvolvimento de sinais neurológicos associados a hipoglicémia, e (3) melhoria da sintomatologia clínica como resposta à alimentação ou à administração intravenosa (IV) de glucose, com concomitante aumento da glicémia (Pilny & Chen, 2004; Bennett, Gaunt & Parker, 2015).

Apesar de ser um recurso útil para diagnosticar neoplasias secretoras de insulina (Nelson, 2015), a tríade é apenas sugestiva de insulinoma e não deve ser usada para o diagnóstico definitivo da doença. Existem testes não invasivos que reforçam um diagnóstico clínico, mas somente o diagnóstico histológico é definitivo (Rosenthal & Wyre, 2012).

5.2. Parâmetros hematológicos e bioquímicos

Nos furões em que se suspeita da presença de insulinoma, a avaliação diagnóstica mínima deve incluir um hemograma e um perfil bioquímico completos (Quesenberry & Rosenthal, 2004). Com exceção da hipoglicemia, os resultados são geralmente pouco assinaláveis (Elie & Zerbe, 1995 citado por Rosenthal & Wyre, 2012). Têm sido registadas elevadas concentrações de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), que podem ser o reflexo de lipidose hepática causada por hipoglicemia crônica. Menos frequentemente, a presença de metástases hepáticas do tumor pancreático podem ser responsáveis por este aumento (Pollock, 2007), apesar dos autores Caplan *et al.* em 1996 não terem verificado uma correlação direta entre estes parâmetros.

Por vezes encontram-se alterações hematológicas como leucocitose, neutrofilia e monocitose, mas não são alterações específicas e úteis para alcançar um diagnóstico definitivo (Caplan *et al.*, 1996; Quesenberry & Rosenthal, 2004; Chen, 2008).

Podem também estar presentes outro tipo de alterações menos relevantes, uma vez que podem ser a expressão de doenças concomitantes (Chen, 2010).

5.3. Determinação das concentrações de insulina e glucose sanguíneas

5.3.1. Glucose

Ao exame físico inicial de um furão com sinais clínicos de insulinoma deve-se fazer uma medição da glicemia, recorrendo a um glucómetro portátil digital. A análise imediata de sangue total com o glucómetro permite fazer uma avaliação relativa do estado glicémico do animal de forma expedita (Chen, 2010). A amostra deve ser obtida preferencialmente em jejum (2 a 4 horas), porque um furão alimentado recentemente pode ter uma glicemia dentro do intervalo de referência (Rhody, 2006). Os valores normais da glicemia em jejum no furão variam entre os 90 mg/dl e os 125 mg/dl (Quesenberry & Rosenthal, 2004; Pilny & Chen, 2004; Chen, 2010). Um valor de glicemia inferior a 90 mg/dl é considerado suspeito de insulinoma; por sua vez, um valor inferior a 60 mg/dl é altamente sugestivo (Pollock, 2012).

Os glucómetros portáteis digitais, tal como o Accu-Chek III® (Boehringer Mannheim), foram pensados para pacientes humanos diabéticos, são muito convenientes e fáceis de usar. Contudo, a experiência clínica em furões revela que estes glucómetros leem valores de glucose sanguínea cerca de 10 a 20 mg/dl mais baixos que os valores reais, medidos por aparelhos de laboratório (isto é, pelos métodos da glucose oxidase e exoquinase) (Petriz, Antinoff, Chen, Kass & Paul-Murphy, 2013; Summa, Eshar, Lee-Chow, Larrat & Brown, 2014). Assim, é muito importante ter isto em conta de forma a não fazer um diagnóstico incorreto de hipoglicemia (Nelson, 2015). Para além disso, estes aparelhos têm-se mostrado extremamente imprecisos em humanos com valores de hematócrito elevados (Tang, Lee,

Louie & Kost, 2000). Uma vez que os furões têm normalmente hematócritos superiores aos humanos (valores médios de 52% no furão *versus* 44% no Homem), os resultados devem ser cuidadosamente interpretados (Isselbacher, 1994; Quesenberry & Orcutt, 2004).

Atualmente já são comercializados glucómetros específicos para uso veterinário. O alphaTRAK® (Abbott Laboratories, Northbrook, IL), por exemplo, pode ser calibrado para diferentes espécies, e por essa razão tem-se tornado um dos modelos mais populares (Miller *et al.*, 2014). Numa comparação recente entre glucómetros portáteis, este aparelho, quando configurado para a espécie canina, foi o que apresentou menor desvio relativamente à análise laboratorial (*gold standard*) em amostras euglicémicas. Porém, sobre-estimou significativamente os valores de glicémia nas amostras hipoglicémicas, classificando incorretamente alguns furões hipoglicémicos como euglicémicos (Petritz *et al.*, 2013).

Assim, até aos dias de hoje, ainda não foi verdadeiramente validado nenhum glucómetro portátil para o uso em furões (Rosenthal & Wyre, 2012). Não significa contudo que não possam ser usados em furões suspeitos de insulinoma. A análise laboratorial é preferível, mas o glucómetro pode ser usado por conveniência para estimar a glicémia, desde que o clínico esteja ciente das suas limitações (Miller *et al.*, 2014). Se os valores de glucose obtidos desta forma forem baixos, dever-se-ão confirmar os resultados enviando uma amostra de soro/plasma para avaliação pelos métodos laboratoriais convencionais (Rosenthal & Wyre, 2012). A centrifugação imediata da amostra é recomendada de forma a separar o plasma e minimizar as perdas artefactuais provocadas pelo metabolismo dos eritrócitos (Petritz *et al.*, 2013).

É preciso algum cuidado na interpretação de resultados que revelam um valor baixo de glicémia. Não é invulgar que um furão doente que não se tem alimentado bem se apresente hipoglicémico na consulta. Uma glicémia baixa após um jejum de 8-10 horas não será igualmente diagnóstico de insulinoma. No entanto, se o furão tiver comido 4 horas antes da colheita da amostra de sangue e a glicémia for inferior a 60 mg/dl, pode ser considerada uma verdadeira indicação de insulinoma (Hersey-Benner & Mayer, 2008).

5.3.2. Insulina

A concentração de insulina no plasma ou soro dos furões hipoglicémicos suspeitos de insulinoma também pode ser determinada. O objetivo de avaliar simultaneamente as concentrações de insulina e glucose é o de demonstrar um estado de hiperinsulinémia durante a hipoglicémia (Nelson, 2015). Numa situação normal, a hipoglicémia suprime a secreção de insulina, sendo o grau de supressão diretamente proporcional à gravidade da hipoglicémia. Contudo, o mesmo efeito supressor da hipoglicémia sobre a secreção de insulina falha se a insulina for sintetizada e secretada por células neoplásicas autónomas, menos responsivas à hipoglicémia que as células β normais. Invariavelmente, o animal com insulinoma terá um excesso de insulina relativamente à que seria necessária para uma

determinada concentração de glucose sanguínea. Se a glicemia for baixa e a concentração de insulina elevada, o excesso relativo ou absoluto de insulina pode ser explicado pela presença de uma neoplasia insulino-secretora, insensível à hipoglicemia (Nelson, 2015).

Se um furão suspeito de insulinoma tem um valor de glucose sanguínea inferior a 60 mg/dl, deve-se colher uma amostra de sangue nesse momento a fim de determinar simultaneamente as concentrações de insulina e glucose (Nelson, 2015). Pelo contrário, se esse valor for superior a 60 mg/dl, o procedimento mais indicado é o de hospitalizar e monitorizar o animal enquanto se efetua um jejum de curto prazo (2 a 4 horas), de forma a induzir a hipoglicemia. Durante o jejum, fazem-se doseamentos de glucose sérica a cada 1 a 2 horas, até se obter um valor inferior a 60 mg/dl. Nessa altura, deve-se proceder de imediato à colheita de uma amostra de sangue, a qual será enviada para o laboratório para doseamento simultâneo de glucose e de insulina. É importante ter algum cuidado com esta técnica, e se em qualquer momento o furão desenvolver sinais clínicos, alimentá-lo imediatamente e mantê-lo sob vigilância (Rosenthal & Wyre, 2012).

A concentração de insulina no plasma ou soro deve ser avaliada num laboratório que tenha essa análise validada para furões, uma vez que se têm verificado diferenças nos valores de insulina medidos por diferentes métodos (Marini, Ryden, Rosenblad, Murphy & Fox, 1993). No caso de hemólise da amostra, a medição de insulina será sempre duvidosa (Grant, 2005 citado por Rosenthal & Wyre, 2012).

O valor normal da concentração sérica de insulina no furão encontra-se num intervalo entre 5 e 40 μ UI/ml, dependendo do laboratório (Rosenthal & Wyre, 2012). Nos ensaios de furões com insulinomas, a concentração de insulina variou desde o intervalo de referência normal até um máximo de 372 μ UI/ml (Luttgen, Storts, Rogers & Morton, 1986; Jergens & Shaw, 1989; Fix & Harms, 1990; Marini *et al.*, 1993; Caplan *et al.*, 1996). Uma concentração elevada de insulina (>279 μ UI/ml) com hipoglicemia concomitante é consistente com hiperinsulinismo e reforça o diagnóstico de insulinoma. No entanto, uma concentração normal de insulina na presença de hipoglicemia não exclui necessariamente o diagnóstico de insulinoma, se existir uma produção e secreção erráticas de insulina, como acontece nalgumas neoplasias de células β (Hersey-Benner & Mayer, 2008; Chen, 2010). Em condições normais, se a concentração de glucose sanguínea for inferior a 60 mg/dl, a concentração de insulina deve ser igualmente baixa. Logo, até uma concentração de insulina dentro do intervalo normal acompanhada de um baixo valor de glicemia é compatível com um diagnóstico de insulinoma (Rosenthal, 2000 citado por Rosenthal & Wyre, 2012). É interessante reparar que, enquanto a hipoglicemia é comum a todos os casos de insulinoma, o nível de insulina no sangue parece ser indicador desta doença em apenas cerca de 83% dos casos (Perpiñán, 2014).

Dada a natureza pulsátil da libertação de insulina, basta obter um único valor de insulina inferior ao que seria esperado num caso suspeito de insulinoma para se repetir o

doseamento, desta vez após um jejum controlado e monitorizado, como descrito acima (Rosenthal, 2000 citado por Rosenthal & Wyre, 2012). Por essa razão, é aconselhável realizar diversas colheitas de forma a detetar-se pelo menos um pico de hiperinsulinemia (Siliart & Stambouli, 1996).

5.4. Testes de estimulação

Têm sido descritos vários testes que utilizam agentes para estimular a secreção de insulina pelas células β normais e neoplásicas, tais como: o teste de tolerância à glucagina, teste de tolerância à glucose oral e intravenosa, teste de tolerância à tolbutamida e teste de estimulação com adrenalina. Estes testes no entanto nunca foram validados em furões e não são recomendados em cães suspeitos de insulinoma devido ao potencial risco de hipoglicemia grave e prolongada (Quesenberry & Rosenthal, 2004; Feldman *et al.*, 1986 citado por Rosenthal & Wyre, 2012; Nelson, 2015).

5.5. Rácio Insulina:Glucose

No passado usavam-se rácios como os de insulina:glucose (IGR), glucose:insulina (GIR) e insulina:glucose corrigido (AIGR) para diagnosticar a presença de insulinoma canino. Porém, são menos específicos e originam mais resultados falsos-positivos em animais sem neoplasias secretoras de insulina, e por este motivo o seu cálculo já não é recomendado (Leifer *et al.*, 1986; Lurye & Behrend, 2001).

Atenta-se que Lewington (2007) afirmou no entanto que o AIGR é mais utilizado em furões, tendo menor incidência de falsos-positivos do que em cães nas mesmas condições. Carpenter (1994), citado por Lewington (2007), desenvolveu uma fórmula para o diagnóstico de insulinoma no furão, recorrendo aos seguintes rácios: GIR $<2,5\text{mg}/\mu\text{UI}$, IGR $>0,3\mu\text{UI}/\text{mg}$ e AIGR >30 . O AIGR é calculado da seguinte forma:

$$\frac{\text{Insulina } (\mu\text{UI/ml}) \times 100}{\text{Glucose (mg/dl)} - 30}$$

5.6. Testes adicionais

A medição das proteínas glicosiladas, tais como a fructosamina e a hemoglobina glicosilada, tem sido ponderada no diagnóstico de insulinoma canino (Elliot, Nelson, Feldman & Neal, 1997; Polton, White, Brearley & Weastwood, 2007). O grau de glicosilação destas proteínas varia com a concentração de glucose sérica, verificando-se uma menor glicosilação na presença de hipoglicemia. Desta forma, seria expectável encontrar níveis baixos destas

proteínas em animais com insulínoma (Rosenthal & Wyre, 2012). Foi o que se constatou de facto nalguns casos (Polton *et al.*, 2007), embora se tenham obtido igualmente resultados dentro da normalidade (Elliot *et al.*, 1997). Até à data, não há conhecimento da avaliação destas proteínas no furão (Chen, 2010; Rosenthal & Wyre, 2012).

6. Imagiologia

O diagnóstico imagiológico, através de radiografia e ecografia, tem geralmente pouco valor, na medida em que a maioria dos insulínomas têm apenas alguns milímetros de diâmetro, podendo mesmo ser de dimensões microscópicas. Mais raramente podem atingir até cerca de 1 cm de diâmetro, tornando possível a observação de nódulos pancreáticos à ecografia abdominal (Chen, 2010).

6.1. Radiografia

Tal como sucede na espécie canina, a realização de radiografias abdominais no furão é geralmente pouco útil no estabelecimento do diagnóstico de neoplasias insulino-secretoras (Caplan *et al.*, 1996; Nelson, 2015). Num estudo retrospectivo de 28 furões, em nenhum se observou nódulos ou metástases pancreáticas nas projeções lateral e ventro-dorsal, embora se tenham encontrado massas pancreáticas durante a cirurgia ou necropsia (Caplan *et al.*, 1996).

Contudo, se houver suspeita de alguma doença concomitante ou no caso de uma avaliação pré-cirúrgica detalhada, dever-se-ão obter radiografias torácicas e abdominais (Rosenthal & Wyre, 2012).

6.2. Ecografia

No geral, a ecografia abdominal tem baixa sensibilidade na deteção de neoplasias dos ilhéus pancreáticos. No cão e no Homem, são várias as situações que podem provocar uma má qualidade de imagem pancreática. Entre as mais comuns encontram-se por exemplo a presença de gás ou conteúdo intestinal, obesidade e conformação corporal (Robben *et al.*, 2005). No caso do furão, a baixa sensibilidade pode ser explicada pela pequena, por vezes mesmo microscópica, dimensão destes tumores (Chen, 2010).

Quando detetados ecograficamente, os insulínomas podem aparecer como um nódulo solitário, nódulos múltiplos ou simplesmente como uma área de hipoecogenicidade. De notar que, por vezes, a hiperplasia nodular pancreática benigna pode ser confundida com insulínoma pelo seu aspeto ecográfico semelhante: nódulos bem delimitados, hipo a isoecogénicos (Penninck & d'Anjou, 2013).

Num estudo retrospectivo de 23 furões, em 5 (22%) detetaram-se nódulos pancreáticos ao exame ecográfico. Interessantemente, foram detetadas metástases hepáticas em 3 dos furões (Caplan *et al.*, 1996).

Desta forma, o recurso à ecografia abdominal justifica-se do ponto de vista do prognóstico, e deve estar incluída como parte de uma avaliação pré-cirúrgica rigorosa, na qual se pretende também procurar sinais de doenças concomitantes, como por exemplo doença adrenal e linfoma (Rosenthal & Wyre, 2012).

A ecografia intra-cirúrgica do pâncreas está descrita no cão para identificação de nódulos pancreáticos, mas o resultado obtido é altamente dependente da experiência do operador (Chen, 2010).

7. Histopatologia

Além da semelhança no aspeto macroscópico, os insulinosomas no furão são também microscopicamente semelhantes aos insulinosomas de outras espécies animais (Chen, 2010; Antinoff & Williams, 2012).

Os tumores neuroendócrinos caracterizam-se histologicamente pela presença de grânulos neurosecretores. À microscopia ótica, visualizam-se como células bem diferenciadas e relativamente uniformes, com núcleos pequenos e homogéneos, nenhum ou poucos nucléolos, citoplasma abundante e um baixo índice mitótico (Brentjens & Saltz, 2001 citado por Rosenthal & Wyre, 2012). Os insulinosomas, mais especificamente, consistem em ninhos ou cordões de células poliédricas com citoplasma eosinofílico num fino estroma fibrovascular (Chen, 2010). As células neoplásicas são cuboides a colunares, bem diferenciadas, e de aspeto semelhante às células normais dos ilhéus (Fox, Muthupalani, Kiupel & Williams, 2014). A maioria dos tumores primários é geralmente encapsulada, podendo ser totalmente, parcialmente ou não-encapsulados dependendo do seu grau histológico (Kaufman, Schwarz & Mero, 1984; Lumeij *et al.*, 1987; Jergens & Shaw, 1989), enquanto as metástases são geralmente não-encapsuladas (Fix & Harms, 1990).

Para o diagnóstico definitivo de insulinoma é exigido um diagnóstico histopatológico, que se pode obter através de biópsia cirúrgica ou necrópsia. As lesões encontradas têm sido descritas como hiperplasia de células β , adenoma e carcinoma (Antinoff & Hahn, 2004; Chen, 2010), e parecem constituir um espectro contínuo de lesões proliferativas no furão, tal como em outros animais, especialmente em neoplasias do sistema endócrino (Williams & Weiss, 2004). Um determinado insulinoma pode resultar da combinação de qualquer um destes tipos, e o mesmo furão pode ter vários nódulos de diferentes classificações histológicas (Rosenthal & Wyre, 2012).

Segundo alguns estudos retrospectivos, o carcinoma parece ser o tipo predominante. No trabalho desenvolvido por Caplan *et al.* (1996) em 57 furões com insulinooma, 34 (60%) tinham carcinoma, 1 (2%) adenoma e 22 (38%) apresentavam uma combinação de carcinoma com hiperplasia ou adenoma. Num outro estudo semelhante com 20 furões, 11 (55%) dos casos foram descritos como carcinoma e 9 (45%) como adenoma (Ehrhart *et al.*, 1996).

A natureza bem diferenciada do insulinooma no furão representa um problema para os patologistas que pretendem fazer a sua classificação como adenoma ou carcinoma (Fox *et al.*, 2014). Alguns estudos têm avançado esquemas classificativos com base no tamanho e número dos nódulos, infiltração dos tecidos envolventes ou presença/ausência de cápsula. Para Bakthavatchalu *et al.* (2016), por exemplo, a invasão vascular e a existência de metástases constituem critérios primários para o diagnóstico de malignidade nos furões. A classificação baseada exclusivamente nas características histológicas é, em grande parte, arbitrária. Em casos óbvios de carcinoma (isto é, aqueles que metastizam à distância), tanto a neoplasia primária como as metástases exibem atipia mínima, assemelhando-se aos ilhéus normais. Daí que, sem características celulares de malignidade definidas, muitos patologistas preferem o diagnóstico histológico de insulinooma ou neoplasia de células β , nos casos em que a metastização não é evidente (Fox *et al.*, 2014).

A imunohistoquímica tem vindo a ser utilizada para ajudar a caracterizar os insulinomas no furão, permitindo confirmar a presença de grânulos de insulina nas células neoplásicas (Andrews, Myers & Chard-Bergstrom, 1997). Grande parte deles exprime uma forte imunoreatividade em relação à insulina, enquanto para as hormonas peptídicas como a glucagina, somatostatina e polipéptido pancreático, a resposta imunoreativa é fraca (Fix & Harms, 1990; Andrews *et al.*, 1997). A cromogranina A e a enolase neuro-específica são marcadores neuroendócrinos, os quais são também eficazes marcadores imunocitoquímicos para o insulinooma nos furões, podendo ter utilidade diagnóstica na caracterização de tumores pancreáticos pouco diferenciados ou de origem indeterminada (metástases em órgãos distantes) negativos à insulina (Andrews *et al.*, 1997).

8. Abordagem terapêutica

A escolha entre o manejo médico ou cirúrgico terá que ser ponderada com base numa série de fatores, tais como: a gravidade dos sinais clínicos, a idade do furão, a presença de doenças concomitantes e a preferência do proprietário do animal (Quesenberry & Rosenthal, 2004). O tratamento médico poderá ter início assim que se chegue a um diagnóstico presuntivo de insulínoma, de forma a aliviar os sinais clínicos de hipoglicemia (Quesenberry & Rosenthal, 2004).

8.1. Tratamento cirúrgico

É o tratamento de eleição no furão, tal como no cão e no Homem, desde que o paciente que se encontre suficientemente estável e capaz de suportar a anestesia (Feldman & Nelson, 2000; Quesenberry & Rosenthal, 2004; Bailey & Page, 2007). A cirurgia é geralmente recomendada nos furões com menos de 6 anos de idade (Beeber, 2011) ou naqueles suspeitos de terem doença adrenal concomitante (Quesenberry & Rosenthal, 2004).

É reconhecida a elevada incidência de recidivas (Lewington, 2007; Chen, 2010; Lightfoot, Rubinstein, Aiken & Ludwig, 2012) e, portanto, a cirurgia não é considerada curativa, mas contribui para parar ou retardar a progressão do insulínoma (Quesenberry & Rosenthal, 2004; Chen, 2010). Brown (comunicação pessoal, 1998), citado por Lewington em 2007, considera que a abordagem cirúrgica não resolve o problema uma vez que no momento em que o furão é admitido para tratamento, já terá ocorrido alguma invasão metastática microscópica de outras partes do pâncreas ou de outros órgãos. Só a pancreatectomia total seria a solução, mas não há registos de alguma vez ter sido executada. Assim, na realidade, a excisão cirúrgica dos nódulos visíveis de insulínoma apenas permite ganhar algum tempo para que o desenvolvimento da doença possa ser atrasado ou controlado com medicação adicional (Lewington, 2007).

Entre os cães com insulínoma, os que são tratados cirurgicamente e que em seguida recebem o acompanhamento médico necessário têm maior probabilidade de se tornarem euglicémicos por um período mais longo e de sobreviverem mais tempo, quando comparados com cães controlados apenas com tratamento médico (Bailey & Page, 2007). O mesmo se tem verificado em furões tratados cirurgicamente e medicamente *versus* os que recebem um tratamento exclusivamente médico, em que os primeiros apresentam, de forma semelhante, tempos de sobrevivência mais longos (Rosenthal & Wyre, 2012) (Tabela 3).

Tabela 3 - Tempo de sobrevivência em furões diagnosticados com insulinoma e submetidos a tratamento médico, tratamento cirúrgico e tratamento combinado (médico e cirúrgico (adaptado de Rosenthal & Wyre, 2012).

Tipo de tratamento	Tempo de sobrevivência (dias)	Nº de furões (n)
Médico	180 - 267 ¹	3
	9 - 504 ²	3
	36 - 273 ³	10
Cirúrgico	510 (14 - 1207) ¹	20
Médico + Cirúrgico	46 - 503 ⁴	6
	483 (0 - 1100) ²	20

¹ Caplan *et al.*, 1996; ² Ehrhart *et al.*, 1996; ³ Weiss *et al.*, 1998; ⁴ Marini *et al.*, 1993.

Antes de fazer o jejum pré-cirúrgico, deverá colocar-se um catéter IV e administrar fluidos de manutenção com a adição de dextrose a 5%, para impedir o desenvolvimento de sinais de hipoglicemia durante o período de jejum (Rosenthal & Wyre, 2012).

Devido ao seu rápido trânsito gastrointestinal e às pequenas refeições que fazem, os furões não devem fazer um jejum de mais do que 3 horas antes da cirurgia. Um período de 4 a 6 horas é geralmente suficiente para esvaziar todo o conteúdo intestinal, tal como um jejum de 12 horas durante a noite faz para o cão e gato (Johnson-Delaney, 2014). No caso particular dos furões com insulinoma, Beeber (2011) descreve que 2 a 3 horas é geralmente o suficiente para evitar induzir ou aprofundar a hipoglicemia. Nessa situação, é aceitável que se continue a alimentar o animal com suplementos concentrados e de baixo volume, como por exemplo o Nutri-Cal®, até 1 a 2 horas antes da cirurgia (Johnson-Delaney, 2014).

O ideal será sempre agendar a cirurgia para as primeiras horas da manhã, para que o tempo de jejum seja o menor possível e o paciente possa ser atentamente monitorizado no período pós-operatório. A glicemia deve ser medida antes, durante e imediatamente após a cirurgia (Rosenthal & Wyre, 2012). Por vezes, são administrados glucocorticoides pré-cirurgicamente para ajudar a manter os níveis de glucose no sangue (Lightfoot *et al.*, 2012).

Para aceder ao pâncreas o procedimento a realizar é uma laparotomia exploratória padrão. Sabe-se que o insulinoma tem tendência para metastizar para o fígado, baço e linfonodos regionais (mesentéricos e pancreáticos). Estão descritos alguns casos de metastização nos trabalhos de Fix e Harms (1990), Marini *et al.* (1993), Caplan *et al.* (1996) e Weiss *et al.* (1998), embora nos furões seja muito rara a presença de metástases no momento da cirurgia (Rosenthal & Wyre, 2012). Por essa razão, é importante fazer a biópsia ou excisão de qualquer lesão suspeita e explorar convenientemente toda a cavidade abdominal, até

porque muitos dos furões submetidos a cirurgia para remoção de insulinomas apresentam também outras doenças concomitantes (Caplan *et al.*, 1996; Ehrhart *et al.*, 1996; Li *et al.*, 1998; Weiss *et al.*, 1998; Eatwell, 2004). A ecografia pré-cirúrgica é útil, no sentido em que pode indicar quais os órgãos ou áreas envolvidas (Lightfoot *et al.*, 2012).

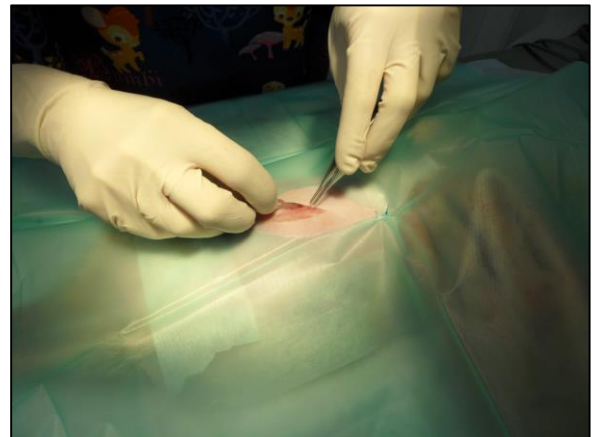
Todo o parênquima pancreático deve ser cuidadosamente inspecionado, visualmente e por palpação. Ambas as superfícies dorsal e ventral devem ser examinadas, embora na zona do corpo pancreático apenas a superfície ventral esteja acessível para inspeção (Lightfoot *et al.*, 2012). Os insulinomas podem aparecer como nódulos visíveis, de maior relevo, normalmente de cor mais clara e com mais vascularização, ou como pequenos nódulos que não são visíveis mas têm uma consistência mais firme à palpação que o restante tecido pancreático (Beeber, 2011). São neoplasias que podem oscilar de tamanho, entre o microscópico e não palpável até aos 2 cm de diâmetro. Na maioria dos casos, têm entre 0,5 mm e 2 mm de diâmetro e podem ser visualizados e palpados como massas firmes no pâncreas (Bennett & Pye, 2007).

Geralmente encontram-se um ou dois nódulos pancreáticos, embora já tenham sido relatados entre 7 a 10 nódulos (Caplan *et al.*, 1996; Weiss *et al.*, 1998). Weiss *et al.* em 1998 constataram que na maioria dos casos estão presentes 2 a 5 nódulos e que mais de metade dos insulinomas se localiza no lobo esquerdo do pâncreas. É comum estarem presentes nódulos múltiplos que envolvem mais do que um lobo pancreático, mais do que encontrar apenas um único nódulo.

Dependendo do número e localização destes nódulos, o cirurgião pode optar por realizar a nodulectomia, pancreatectomia parcial (excisão de 25% a 50% do pâncreas) (Figuras 12a a 12f), ou ambas (Lightfoot *et al.*, 2012). A primeira técnica aplica-se quando estamos perante um único nódulo ou em zonas onde estes existem em pequeno número. O nódulo é removido individualmente do parênquima pancreático através de dissecação romba. A hemorragia gerada é mínima, e a hemostase é conseguida aplicando uma ligeira compressão (Beeber, 2011). Alternativamente, pode-se ligar ou laquear os vasos maiores, ou introduzir uma pequena quantidade de um agente hemostático no defeito cirúrgico (Bennett & Pye, 2007). O extravasamento de enzimas pancreáticas geralmente não está associado ao desenvolvimento de pancreatite, porque estas não se encontram na sua forma ativa e acabam por ser absorvidas pelo peritoneu (Bennett, 2009).

Na presença de nódulos múltiplos, a pancreatectomia parcial é a melhor abordagem (Bennett & Pye, 2007). Esta técnica é igualmente recomendada quando existem evidências clínicas de insulinoma, sem, no entanto, se encontrar uma massa pancreática distinta, devido ao potencial aparecimento de insulinomas difusos de dimensões microscópicas (Bennett, 2009). Se os dois lobos estiverem envolvidos, com frequência recorre-se a esta técnica para extirpar o lobo que contiver a maioria dos nódulos, enquanto os restantes presentes no outro lobo poderão ser removidos por nodulectomia (Lightfoot *et al.*, 2012).

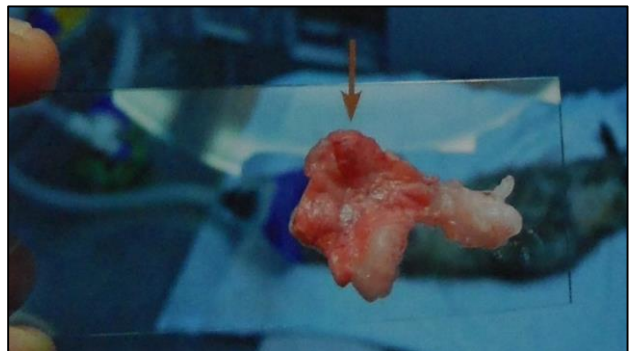
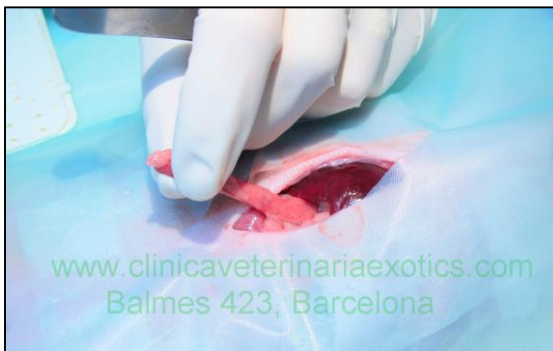
Figuras 12a, 12b, 12c, 12d, 12e e 12f - Sequência gráfica de uma pancreatectomia parcial num furão.



Uma vez intubado, posiciona-se o furão em decúbito dorsal (à esquerda) para dar início à intervenção cirúrgica. Incisão longitudinal da pele (à direita). Fotos originais.



Exteriorização do duodeno juntamente com o pâncreas (à esquerda). Dissecção cuidadosa do tecido adiposo unido ao corpo do pâncreas com tesoura *metzenbaum* (à direita). Fotos cedidas pelo Dr. Xavier Valls.



Dá-se um ponto com fio de sutura reabsorvível sintético na parte média do corpo do pâncreas e, uma vez individualizado do tecido adiposo que o une ao duodeno, procede-se à ressecção da porção que se pretende extirpar (à esquerda). Fragmento de pâncreas extraído por pancreatectomia parcial, contendo um pequeno nódulo compatível macroscopicamente com um insulinoma (à direita). Fotos originais cedidas pelo Dr. Xavier Valls.

Existem dois métodos distintos de executar a pancreatectomia parcial (Bennett, 2009). A técnica de dissecação/laqueação de ductos e vasos envolve dissecar entre os dois lobos pancreáticos até expor os vasos sanguíneos e ductos. De seguida aplicam-se ligaduras com um fio de sutura monofilamentoso ou pinças hemostáticas e faz-se a transecção entre as ligaduras aplicadas para remover a porção do pâncreas que se pretende. Alternativamente, segundo outro método, a parte que se vai extirpar é isolada através da abertura de uma pequena janela no mesoduodeno (para uma pancreatectomia parcial direita) ou no omento (para uma pancreatectomia parcial esquerda), de forma a permitir que a ligadura passe circunferencialmente à volta desse lobo (Bennett & Pye, 2007). A ligadura deve ser feita na base do lobo, permitindo uma margem de pelo menos 5 mm a partir do último nódulo visível (Lightfoot *et al.*, 2012). Assim que todas as estruturas estejam efetivamente ligadas (vasos e ductos), isola-se a porção a remover do mesentério ou omento adjacente. Em ambas as técnicas, o defeito criado no mesentério ou omento deve ser encerrado para evitar a encarceração de vísceras (Bennett & Pye, 2007).

Durante a dissecação, é importante preservar os vasos pancreático-duodenais, porque danos nestas estruturas podem resultar em necrose do duodeno. Com frequência recorre-se ao uso de zaragatoas para libertar o tecido pancreático destes vasos. Os vasos esplénicos responsáveis pela vascularização de uma parte do baço também podem ficar comprometidos numa pancreatectomia parcial esquerda. Assim, antes de encerrar a cavidade abdominal, é importante determinar se existe comprometimento vascular (Bennett & Pye, 2007). O corpo do pâncreas deve ser igualmente preservado para não comprometer o ducto pancreático, o que faz com que alguns nódulos nesta zona central não possam ser extirpados com segurança. Se for possível aceder aos nódulos sem pôr em causa o ducto biliar comum, executa-se uma nodulectomia (Lightfoot *et al.*, 2012).

Com base nos resultados obtidos em 1998 por Weiss *et al.*, o método cirúrgico escolhido parece influenciar drasticamente o tempo de sobrevivência e o tempo de remissão da doença (Tabela 4). Em média, os furões submetidos apenas a nodulectomia sobreviveram 15 meses e permaneceram assintomáticos durante 8 meses. Por sua vez, os furões tratados por nodulectomia e pancreatectomia parcial, sobreviveram em média 2 anos, permanecendo sem sintomatologia durante 1 ano. Desta forma, pode-se afirmar que o tratamento de escolha para o insulínoma no furão é uma combinação da nodulectomia pancreática com a pancreatectomia parcial.

Tabela 4 - Tempo de sobrevivência e período de remissão (média e intervalo) em furões diagnosticados com insulinoma e submetidos a diferentes métodos cirúrgicos (adaptado de Rosenthal & Wyre, 2012).

Tipo de tratamento	Tempo de sobrevivência (dias)	Período de remissão (dias)	Nº de furões (n)
Nodulectomia	456 (93 - 826) ¹	234 (0 - 546)	27
Nodulectomia + Pancreatectomia parcial	668 (219 - 1002) ¹	365 (0 - 690)	29

¹ Weiss *et al.*, 1998.

Alguns autores defendem a administração IV de dextrose durante a cirurgia (Chen, 2008). Apesar do benefício de poder prevenir uma crise hipoglicêmica, é preciso cuidado para não sobre-estimar o tumor, pois isso pode levar a resultados contraproducentes (Perpiñán, 2014). Os furões são capazes de uma recuperação bastante rápida e, ao contrário do que acontece nos cães, parecem ser raras as complicações relacionadas com a cirurgia pancreática. A pancreatite pós-operatória, por exemplo, está descrita em apenas 2 furões (Caplan *et al.*, 1996; Weiss *et al.*, 1998) e, quando ocorre, não é grave e tende a resolver-se dentro de 24 a 48 horas (Beeber, 2011).

Segundo Quesenberry e Rosenthal em 2004, o furão deve permanecer em jejum durante 12 a 24 horas após a cirurgia, introduzindo-se gradualmente primeiro a água e depois a comida nas horas subsequentes. Na prática, pode-se disponibilizar água e comida 2 horas depois de terminada a cirurgia (Lightfoot *et al.*, 2012). Nos casos de rotina, oferece-se pequenas quantidades de água assim que o furão recupera da anestesia e é capaz de deglutir. Se conseguir beber sem dificuldade, pode iniciar pequenas e frequentes refeições com comida altamente digerível e palatável (ração seca ou húmida). A alimentação manual a cada 4 a 6 horas após a cirurgia revela-se útil, no sentido de encorajar a ingestão e prevenir sinais de hipoglicemia (Rosenthal & Wyre, 2012). Ao terceiro dia pós-cirúrgico, o furão pode retomar a sua dieta normal (Lewington, 2007).

A fluidoterapia IV de manutenção deverá ser mantida até que o animal esteja a comer e beber por si. Se o furão permanecer hipoglicémico após a cirurgia, pode ser necessária a adição de 2,5% a 5% de dextrose (Rosenthal & Wyre, 2012). Posteriormente, pode prosseguir com a fluidoterapia por via subcutânea (SC) utilizando uma solução de Lactato de Ringer (Lewington, 2007). O manejo da dor pós-operatória é igualmente necessário (Rosenthal & Wyre, 2012).

Devido ao *stress* de serem submetidos a cirurgia, alguns furões manifestam sinais clínicos relacionados com a infecção por *Helicobacter mustelae* (Quesenberry & Rosenthal, 2004). Anorexia, melena e bruxismo são alguns exemplos (Fox, 1998). Por essa razão, deve ponderar-se o tratamento profilático para *Helicobacter*. Enquanto o catéter intravenoso estiver colocado, poder-se-á administrar ampicilina e metronidazol IV, alterando depois para amoxicilina, metronidazol e um bloqueador dos recetores H2 (ranitidina ou famotidina) por via oral (PO), assim que o animal receber alta médica (Rosenthal & Wyre, 2012).

A glicémia deve ser monitorizada de hora a hora até o animal começar a ingerir comida (Beeber, 2011) e, depois, pelo menos duas vezes por dia, enquanto o animal estiver hospitalizado. Quarenta e oito por cento a 94% dos furões tornam-se euglicémicos no período pós-operatório imediato (Marini *et al.*, 1993; Caplan *et al.*, 1996; Ehrhart *et al.*, 1996; Weiss *et al.*, 1998). Muitas vezes verifica-se apenas um ligeiro aumento da glicémia, mas o animal parece melhorar clinicamente (Beeber, 2011).

Alguns furões podem experienciar um curto estado diabético, apresentando-se hiperglicémicos e com glicosúria. Tal acontece devido a atrofia das células β e é aconselhável verificar os níveis de glucose na urina duas vezes por dia durante 2 a 3 dias após a cirurgia, embora na maioria das vezes a situação se resolva espontaneamente (Lewington, 2007). De facto, a hiperglicémia pós-operatória está descrita como sendo ocasional (Jergens & Shaw, 1989; Marini *et al.*, 1993) e geralmente transitória, com resolução ao fim de 2 a 3 semanas (Quesenberry & Rosenthal, 2004), sem necessidade de tratamento ou com tratamento de suporte mínimo (Chen, 2008). A glicémia deve ser medida periodicamente até à resolução da hiperglicémia (Quesenberry & Rosenthal, 2004). O desenvolvimento pós-operatório de *diabetes mellitus* é raro, mas pode ocorrer (Caplan *et al.*, 1996; Weiss *et al.*, 1998), podendo ser necessária insulino-terapia após uma ressecção pancreática extensa (Lightfoot *et al.*, 2012).

O objetivo ideal seria que os pacientes permanecessem euglicémicos após a cirurgia, mas o que se verifica é que alguns continuam hipoglicémicos e muitos manifestam reincidência de sinais clínicos vários meses depois (Chen, 2010). Assim, a maior parte dos furões tratados cirurgicamente requer terapêutica médica para hipoglicémia recorrente (Rosenthal & Wyre, 2012). Num estudo de 50 furões submetidos a cirurgia, 42 (84%) acabaram por se tornar hipoglicémicos (Caplan *et al.*, 1996). Num outro estudo de 17 furões tratados cirurgicamente para insulinoma, 10 (59%) tornaram-se hipoglicémicos ou desenvolveram novamente sintomatologia clínica (Ehrhart *et al.*, 1996). Por essa razão, a glicémia deve ser avaliada entre 7 a 14 dias após a cirurgia e, posteriormente, a cada 3 meses, em qualquer furão que seja submetido a cirurgia para excisão de insulinoma (Quesenberry & Rosenthal, 2004).

Alguns autores defendem não haver contra-indicações em submeter os animais a nodulectomias/pancreatectomias parciais múltiplas, embora não existam ainda dados que sugiram a partir de que momento é que o tratamento cirúrgico deixa de ser benéfico. Na

maioria dos casos, acaba por ser a contenção de custos ou a presença de patologia concomitante a limitar essa opção (Rhody, 2006). Lewington (2007) afirma que se pode repetir a cirurgia de cada vez que os sinais clínicos recidivam, mas tal não é recomendado porque é demasiado stressante para o animal, e geralmente mais difícil de controlar a hipoglicémia à segunda tentativa. Dessa forma, a seguir à cirurgia inicial, o ênfase será dado no controlo da doença através da dieta e tratamento médico.

8.2. Tratamento médico para um episódio agudo de hipoglicémia

A abordagem terapêutica no caso de uma crise hipoglicémica que desencadeia sinais clínicos agudos vai variar consoante a gravidade dos sinais e com a localização do animal, se em casa ou em ambiente hospitalar. Inicialmente envolve a administração de glucose oral, sob a forma de comida ou solução açucarada, ou de uma solução de dextrose por via intravenosa (Nelson, 2015).

Os donos devem ser previamente instruídos acerca dos sinais a que têm que estar atentos tais como letargia, ptialismo, olhar vidrado, levar as patas à boca, colapso e convulsões. Se o animal apresentar apenas sintomatologia ligeira como letargia, fraqueza dos membros posteriores ou ptialismo, e se se encontrar suficientemente alerta de modo a que consiga mastigar e deglutir, deverá ser-lhe administrada uma pequena refeição de elevado teor proteico (Rosenthal & Wyre, 2012).

Se, no entanto, estivermos perante um episódio hipoglicémico mais grave de colapso, convulsões ou coma, o dono deve colocar uma solução açucarada (mel, agave, xarope de ácer ou de milho) nos seus dedos e esfregar na mucosa oral do animal. É importante recordar aos proprietários que não é boa prática introduzir a mão na boca de um animal durante uma crise convulsiva devido à possibilidade de mordedura. Também não se recomenda verter a solução açucarada diretamente na boca devido ao risco de aspiração (Nelson, 2015). Alguns autores, em vez da solução açucarada, recomendam o uso de Nutri-Cal®, um suplemento nutricional sob a forma de gel, porque, para além de conter glucose é também uma fonte de gordura, que é lentamente absorvida e metabolizada, permitindo manter a glicémia a um nível estável (Johnson-Delaney, 2014).

Se o furão responder positivamente à administração oral de glucose, o dono deve fornecer uma pequena refeição altamente proteica assim que o animal for capaz de deglutir. De seguida, deve ser trazido aos cuidados de um MV, sempre com a precaução de o transportar o mais tranquilamente possível. O furão nunca deve ser transportado se estiver a convulsionar, a não ser que permaneça nesse estado apesar da administração da solução glucosada (Nelson, 2015).

No caso de uma apresentação comatosa ou convulsiva, o MV deve proceder à colocação um catéter intravenoso e administrar lentamente um *bolus* de dextrose a 50% até reverter

(0,25 – 2 ml) (Quesenberry & Rosenthal, 2004). O objetivo é o de dar dextrose suficiente para aliviar os sinais clínicos sem provocar a sobre-estimulação do tumor. Uma infusão IV rápida de dextrose resultaria numa libertação massiva de insulina para a circulação e numa consequente e grave hipoglicémia reacional (Nelson, 2015). Assim que os sinais clínicos estiverem controlados, o animal deve ser alimentado frequentemente com pequenas quantidades de comida de elevado teor proteico (Nelson, 2015). Estes animais devem ser tratados como pacientes críticos e podem ter que ser mantidos em infusão IV contínua de dextrose a 2,5% - 5% (Quesenberry & Rosenthal, 2004).

Pode ser necessário recorrer a fármacos anticonvulsivantes como o diazepam para controlar as convulsões até que o tratamento de suporte se torne efetivo (Quesenberry & Rosenthal, 2004). O recurso a este tipo de fármacos não é frequente, porém, se surgir essa necessidade, devem-se seguir os protocolos preconizados para cão e gato em *status epilepticus*, assegurando sempre que a hipoglicémia é abordada adequadamente (Quesenberry & Rosenthal, 2004). O prognóstico é geralmente reservado nos animais que permanecem 24 horas comatosos ou convulsivos, apesar da infusão de dextrose e da instituição da terapia com anticonvulsivantes (Rosenthal & Wyre, 2012).

8.2.1. Glucagina

A infusão de glucagina a uma taxa constante pode ser ponderada se a infusão de dextrose se revelar ineficaz na prevenção da hipoglicémia grave ou na quebra do ciclo de hipoglicémia e hiperglicémia (Nelson, 2015). Apesar da escassez de informação acerca do uso de glucagina em animais, está descrita a sua eficácia na manutenção da normoglicémia num cão com insulinoma quando administrada por infusão a uma taxa constante (Fischer, Smith & Harkin, 2000).

O caso descrito por Bennett *et al.* (2015) parece ser o primeiro a descrever a infusão de glucagina no furão, e de como esta pode ser usada com sucesso no tratamento médico de emergência de furões com insulinoma. No entanto são necessários mais estudos a fim de determinar a farmacocinética e farmacodinâmica da glucagina, administrada quer por via intravenosa quer por outras vias parenterais no furão.

A glucagina é consideravelmente mais usada em medicina humana como terapêutica a curto prazo para hipoglicémia grave em situações de emergência. É frequentemente administrada por via subcutânea a pessoas diabéticas na eventualidade de uma crise hipoglicémia em vez da administração IV de dextrose, ou como terapia adjuvante. A investigação sugere mesmo que a glucagina pode ser preferível à dextrose pelo seu menor potencial para hipoglicémia reacional e consequentes menores flutuações da glicémia (Carstens & Sprehn, 1998). A opinião difundida pela literatura é a de que ainda é bastante subutilizada tanto em medicina humana como em veterinária.

A glucagina exerce rapidamente o seu efeito hiperglicêmico, pois é um potente estimulador da glicogenólise hepática e da neoglucogênese. Num estudo recente, a sua administração SC resultou num aumento rápido e significativo da glicemia em Beagles saudáveis, mas o efeito foi de curta duração (Zeugswetter, Schornsteiner, Haimel & Schwendenwein, 2012). Embora sejam necessários mais ensaios clínicos, os kits de emergência de glucagina usados em pessoas diabéticas poderão vir a ser uma opção viável para o tratamento da hipoglicemia grave nos animais, proporcionando o tempo necessário para o transporte dos mesmos até à urgência (Niessen, 2012 citado por Nelson, 2015).

8.3. Tratamento médico de hipoglicemia crônica

A hipoglicemia tem que ser gerida medicamente na impossibilidade de se realizar a cirurgia, ou quando os sinais clínicos recidivam após a cirurgia. Os furões mais velhos (≥ 6 anos) e os que têm outras doenças concomitantes (cardiomiopatia, linfossarcoma, etc.) serão os principais candidatos à terapêutica médica. Os donos podem, por vezes, eleger o tratamento médico em vez do cirúrgico por outras razões, nomeadamente o custo ou a sua oposição à cirurgia (Quesenberry & Rosenthal, 2004). A cirurgia pode também não ser uma opção se o insulínoma tiver dimensões microscópicas (Lewington, 2007).

O objetivo da terapêutica médica não é o de estabelecer a euglicemia, mas sim reduzir a frequência e gravidade dos sinais clínicos e evitar uma crise hipoglicêmica aguda (Nelson, 2015). É um tratamento considerado progressivo: à medida que os sinais de hipoglicemia se vão agravando, vai aumentando a frequência da alimentação e as doses dos fármacos instituídos, até se tornar necessário adicionar novos fármacos à terapêutica, como acontece muitas vezes (Elie & Zerbe, 1995 citado por Rosenthal & Wyre, 2012).

O tratamento médico é, portanto, sintomático e direcionado para controlar os sinais de hipoglicemia, sem afetar ou impedir a evolução do processo neoplásico. Por essa razão, não é tão efetivo no prolongamento do tempo de sobrevivência quanto a cirurgia (Weiss *et al.*, 1998), mas permite controlar eficazmente os sinais clínicos por períodos de 6 meses a 1,5 anos (Quesenberry & Rosenthal, 2004).

8.3.1. Dieta

O primeiro passo no manejo médico é o manejo nutricional (Elie & Zerbe, 1995 citado por Rosenthal & Wyre, 2012). O melhor tratamento médico não será bem sucedido no controlo da hipoglicemia, se não for associado a uma dieta adequada (Bell, 1999 citado por Johnson-Delaney, 2014).

A dieta de furões com insulínoma deve ter um elevado teor de proteína ($>40\%$) e lípidos ($>20\%$), e ser pobre em hidratos de carbono ($<15\%$) (Murray, 2012). Deve estar disponível *ad libitum*, e os donos devem assegurar-se que o furão ingere comida ao longo do dia,

ajudando a limitar grandes flutuações de glicémia (Orosz, 2013). Se o furão não come por sua iniciativa, o dono terá que alimentá-lo manualmente a cada 4 a 6 horas. É também aconselhável fazê-los comer antes de um período de atividade física (Johnson, 2009; Johnson-Delaney, 2014). As rações para gatos diabéticos, com baixo teor de hidratos de carbono e elevado teor proteico e lipídico, estão disponíveis comercialmente e podem ser utilizadas (Antinoff & Hahn, 2004). Tem sido sugerida a suplementação da dieta com levedura de cerveja, que sendo uma boa fonte de crómio, parece ajudar a estabilizar os níveis de glucose e insulina no Homem (Anderson, 1997; Lewington, 2007).

Além disso, os proprietários devem receber instruções no sentido de parar a oferta de guloseimas com um grande teor de açúcares simples (passas e manteiga de amendoim, por exemplo), e de suplementos que contenham xarope de milho, açúcar, melaço ou frutose (Johnson, 2009; Chen, 2010). O aumento rápido da glicémia derivado da ingestão destes açúcares simples pode induzir uma libertação excessiva de insulina, desencadeando um episódio hipoglicémico (Rosenthal, 2006).

Se no momento do diagnóstico o furão estiver a receber uma alimentação inadequada, deve ser feita uma transição lenta para uma dieta mais apropriada. Caso contrário, pode resultar na rejeição da nova dieta ou em alterações gastrointestinais, o que irá precipitar uma crise hipoglicémica (Chen, 2008).

8.3.2. Glucocorticoides

A terapêutica com glucocorticoides inicia-se quando as alterações na dieta já não são eficazes na prevenção dos sinais de hipoglicémia (Nelson, 2015). A prednisona e prednisolona são os corticosteroides de uso mais frequente em furões com insulinoma, e são os fármacos de primeira linha, especialmente nos furões que exibem sintomatologia leve a moderada (Pilny & Chen, 2004). De salientar que a sua ação vai-se tornando progressivamente menos eficaz ao longo do tempo e em doses cada vez maiores; por essa razão, idealmente não se deve fazer corticoterapia antes da cirurgia, estando a terapêutica com estes fármacos reservada a candidatos pós e não cirúrgicos (Pilny & Chen, 2004; Pollock, 2012).

a) Mecanismo de ação:

Os glucocorticoides aumentam a concentração de glucose no sangue através da estimulação da glicogenólise hepática e por fornecerem os substratos necessários à neoglucogénese hepática (Cohn, 2005). São também responsáveis por inibir a ligação da insulina aos seus recetores, e consequentemente inibir os seus efeitos (Pilny & Chen, 2004; Plumb, 2005).

b) Efeitos adversos:

De uma maneira geral, os furões são resistentes aos efeitos secundários tipicamente observados em cães que recebem terapia com glucocorticoides (polidipsia, poliúria e polifagia). Um estudo descreve ganho de peso à custa de um maior volume abdominal e atraso no crescimento do pelo em zonas tosquiadas em furões que foram tratados a longo prazo com esteroides (Chen, 2010).

c) Posologia:

As doses publicadas para a prednisona ou prednisolona em furões variam entre 0,25 e 2 mg/kg PO BID (Gamble & Morrissey, 2005). Apesar do largo intervalo de doses, o MV deve optar pela dose mínima requerida para aliviar uma hipoglicemia significativa. Geralmente recomenda-se começar com uma dose baixa - entre 0,25 a 1 mg/kg PO BID - e ir aumentando gradualmente consoante a resposta clínica, ajustando em pequenos incrementos até se controlarem os sinais (Gamble & Morrissey, 2005; Chen, 2010). A dose imunossupressora de corticoides é de 2 a 4 mg/kg/dia em cães, e de 2 a 8 mg/kg/dia em gatos (Cohn, 2005). A mesma não está ainda descrita para os furões, mas é comum utilizarem-se doses de até 2 mg/kg PO BID (Antinoff & Hahn, 2004; Quesenberry & Rosenthal, 2004).

A administração distribuída por duas vezes ao dia ajuda a manter melhor a glicemia num período de 24 horas (Antinoff & Hahn, 2004). À medida que a doença progride, a dose necessária será cada vez maior; por vezes, pode ser útil reduzir a dose e aumentar a frequência de administração para 3 vezes por dia (Murray, 2012).

Preferencialmente devem ser usadas suspensões líquidas, por serem mais precisas em termos de dosagem (Antinoff & Hahn, 2004). Existem xaropes disponíveis comercialmente (Pediapred®, 1mg/ml) ou podem ser formuladas soluções com concentrações mais elevadas e sabores apelativos para o furão. É importante que não contenham álcool na sua composição, porque este tem um efeito sedativo em furões provocando uma baixa de glicemia, o que pode ser confundido com os sinais clínicos (Lewington, 2007). Apesar dos furões apreciarem sabores adocicados, também se deve evitar adicionar à medicação sabores ou aditivos com açúcar (Rosenthal & Wyre, 2012).

d) Monitorização:

A glicemia deve ser avaliada 5 a 7 dias após o início do tratamento com corticoides, a fim de determinar se será necessário o ajustamento da dose instituída (Chen, 2010). Uma vez que o objetivo terapêutico é o de aliviar os sinais clínicos de hipoglicemia e não o de alcançar a euglicemia, o proprietário deve estar atento e vigiar o aparecimento de sinais de hipoglicemia em casa. O seu contributo será importante para determinar o momento em que a dose de prednisona deve ser aumentada ou que o diazóxido tem que ser adicionado à

terapêutica. Depois de se estabilizarem os primeiros sinais clínicos, recomendam-se reavaliações mensais (Rosenthal & Wyre, 2012).

8.3.3. Diazóxido

O diazóxido pode ser administrado individualmente, mas geralmente é adicionado ao tratamento em conjunto com os glucocorticoides quando as alterações dietéticas e os corticoides por si só já não são capazes de controlar a sintomatologia (Rosenthal & Wyre, 2012). Habitualmente a prednisona é a primeira escolha, uma vez que os furões são relativamente resistentes aos efeitos secundários dos esteroides. É utilizada até a dose se aproximar dos 2 mg/kg PO BID, adicionando-se então o diazóxido (Morrissey, 2013).

a) Mecanismo de ação:

É um diurético benzotiadízico, com ação pró-glicémica devido à inibição direta sobre a secreção de insulina pelas células β . Ao diminuir a libertação intracelular de cálcio ionizado, impede a libertação de insulina dos seus grânulos (Chen, 2010), aparentemente sem afetar a síntese de insulina nem possuir propriedades anti-neoplásicas (Pilny & Chen, 2004). Além disso, estimula o sistema β -adrenérgico induzindo a libertação de adrenalina, o que por sua vez promove a neoglucogénese e glicogenólise hepáticas e inibe a absorção celular de glucose (Nelson, 2015).

b) Efeitos adversos:

A anorexia e o vômito são as reações adversas mais frequentemente descritas no cão (Nelson, 2015). Estes efeitos não estão descritos no furão, embora a administração juntamente com a refeição possa ajudar a prevenir ou a controlar os sinais gastrointestinais (Chen, 2010).

Outras complicações relacionadas com o uso de diazóxido no cão incluem a diarreia, taquicardia, supressão da medula óssea, anemia aplástica, trombocitopenia, pancreatite, *diabetes mellitus* e cataratas (Nelson, 2015). O seu potencial para hipernatrémia e retenção de fluidos faz com que deva ser utilizado cuidadosamente em pacientes com doença renal ou insuficiência cardíaca congestiva. Os animais com algum grau de disfunção hepática podem manifestar efeitos adversos com doses mais baixas uma vez que o fármaco é de metabolização hepática (Meleo & Peterson, 2014).

A maior desvantagem do uso do diazóxido, no entanto, prende-se com o elevado preço da solução comercial (Proglycem®). Embora se possam obter suspensões de diazóxido a partir de comprimidos nas farmácias de manipulação, não se consegue assegurar a concentração da suspensão resultante (Quesenberry & Rosenthal, 2004). O sabor achocolatado da solução comercial não agrada à maioria dos furões, mas como só é necessário um pequeno

volume, os donos geralmente não têm dificuldade na sua administração (Meleo & Peterson, 2014).

O seu custo proibitivo impede muitas vezes que o diazóxido seja a primeira opção terapêutica, mas em associação permite reduzir a dose do glucocorticoide utilizado (Pilny & Chen, 2004). Por aumentar o volume de sangue total, pensa-se que a prednisona possa estar na origem de insuficiência cardíaca congestiva em gatos com doença cardíaca subjacente. Esta suspeita pode justificar a decisão de alguns clínicos em tratar furões com patologia cardíaca com diazóxido em vez de prednisona (Pilny & Chen, 2004).

c) Posologia:

A dose inicial recomendada é de 5 mg/kg PO BID. No caso de recidiva ou não melhoria dos sinais clínicos de hipoglicémia, pode ser progressivamente aumentada mas sem exceder os 30 mg/kg PO BID (Gamble & Morrissey, 2005; Chen, 2010; Meleo & Peterson, 2014).

d) Monitorização:

Deve ser mantido o mesmo tipo de vigilância como aconselhável para a terapêutica com glucocorticoides (Rosenthal & Wyre, 2012). Quando se fazem as medições da glicémia para monitorização do efeito terapêutico, a colheita de sangue deve ser feita 4 horas após a administração do diazóxido e o animal deve estar em jejum durante esse período (Schoemaker & van Zeeland, 2013).

8.3.4. Somatostatina

Raramente é usada para tratamento. A taxa de sucesso da atenuação dos sinais clínicos em cães com insulínoma encontra-se na ordem dos 40% a 75% consoante a referência bibliográfica consultada, embora a maioria dos animais acabe por se tornar refratária à somatostatina (Lurye & Behrend, 2001; Meleo & Peterson, 2014; Nelson, 2015). Em 4 casos descritos sobre o seu uso no furão, apenas um animal apresentou de facto melhorias clínicas, enquanto noutro se obtiveram resultados ambíguos (Caplan *et al.*, 1996; Quesenberry & Rosenthal, 2004; Meleo & Peterson, 2014).

Atualmente não há forma de prever que furões irão responder ao tratamento, mas a sua administração parece segura e pode ser feita pelos donos em casa. Dessa forma, deve ser tida em conta nos casos não responsivos ao tratamento convencional (Chen, 2010; Meleo & Peterson, 2014).

a) Mecanismo de ação:

O octreotido é um análogo sintético de longa ação da somatostatina que inibe a síntese e a secreção de insulina pelas células β , normais e neoplásicas, bem como de glucagonina, secretina, gastrina e motilina (Chen, 2010). A capacidade de resposta das neoplasias

secretoras de insulina ao efeito supressor do octreotido está dependente da presença e da afinidade dos recetores de somatostatina nas células tumorais (Lamberts *et al.*, 1990; Nelson, 2015). Nas neoplasias insulino-secretoras do cão foi identificado apenas um tipo de recetor para a somatostatina, enquanto nas pessoas estão identificados cinco (Robben *et al.*, 1997; Brentjens & Saltz, 2001 citado por Rosenthal & Wyre, 2012). No caso do furão, não existem ainda estudos feitos nessa área.

b) Efeitos adversos:

Não está documentado nenhum tipo de efeito adverso em cães ou furões, embora esteja descrito nas pessoas o desenvolvimento de colelitíase (Brentjens & Saltz, 2001 citado por Rosenthal & Wyre, 2012) e hipoglicémia devido à supressão de glucagina (Perry & Vinik, 1995 citado por Rosenthal & Wyre, 2012).

c) Posologia:

Meleo e Peterson em 2014 descrevem o uso de somatostatina num furão, sendo a dose recomendada apresentada a de 1 a 2 µg/kg a cada 8 a 12 horas, administrada por via SC. O seu custo é relativamente elevado, embora possa não ser um fator determinante nos furões pelo seu reduzido peso corporal.

d) Monitorização:

Por já ter sido descrita a ocorrência de hipoglicémia em pessoas tratadas com somatostatina, aconselha-se a supervisão atenta da glicémia nos estadios iniciais do tratamento (Rosenthal & Wyre, 2012).

8.3.5. Outros

A fenitoína, um anticonvulsivante que inibe a libertação de insulina, e o propanolol, um β-bloqueador que pode bloquear a secreção de insulina, têm sido usados em pessoas com insulinoma (Nelson, 2015). O seu uso no cão e no furão não foi ainda avaliado, e portanto atualmente não é recomendado (Rosenthal & Wyre, 2012; Nelson, 2015).

8.3.6. Quimioterapia

Todos os tratamentos médicos supracitados são dirigidos apenas aos sinais clínicos, não tendo de facto propriedades anti-neoplásicas (Chen, 2010). A quimioterapia pode ser considerada nos animais nos quais não é possível a ressecção da totalidade da neoplasia, bem como nos animais previamente submetidos a cirurgia mas com recidiva de sintomatologia clínica (Meleo & Peterson, 2014). O tratamento com estreptozocina, aloxana e doxorrubicina tem sido usado e descrito em pessoas com insulinoma (Brentjens & Saltz, 2001 citado por Rosenthal & Wyre, 2012; Meleo & Peterson, 2014; Nelson, 2015).

Sabe-se que a estreptozocina e a aloxana exercem um efeito tóxico diretamente sobre as células β pancreáticas (Antinoff & Hahn, 2004) e já foram objeto de estudo no cão, embora com resultados duvidosos e efeitos adversos graves (Moore *et al.*, 2002; Plumb, 2005; Nelson, 2015). Até à data a sua utilização no furão ainda não foi avaliada, e sobretudo devido aos seus muitos efeitos adversos e em particular à sua potencial nefrotoxicidade, são necessários mais estudos antes que o seu uso possa ser recomendado (Antinoff & Hahn, 2004; Chen, 2010; Meleo & Peterson, 2014).

A doxorrubicina é comumente usada em oncologia veterinária, mas a sua eficácia em casos de insulínoma é ainda desconhecida (Meleo & Peterson, 2014). Geralmente é bem tolerada por furões, tal como por cães e gatos, e tem sido utilizada com segurança no furão como parte dos protocolos quimioterápicos direcionados para o tratamento de linfoma (Antinoff & Hahn, 2004), o que faz com que possa ser considerada no tratamento de insulínoma, como agente único ou em combinação com outros fármacos (Meleo & Peterson, 2014).

Segundo o conhecimento da autora, existe apenas um estudo publicado sobre o uso de doxorrubicina para tratamento de insulínoma no furão (Dutton, 2004), e este parece sugerir um aumento do tempo de sobrevivência destes animais. A dose proposta no furão é de 1 mg/kg IV a cada 3 semanas (Pilny & Chen, 2004; Meleo & Peterson, 2014). A sua administração requer a venipuntura precisa, uma vez que o extravasamento inadvertido pode resultar em necrose grave dos tecidos. A supressão da medula óssea, gastroenterite, nefrotoxicidade e toxicidade cardíaca são outros dos efeitos secundários reportados (Plumb, 2005).

Os protocolos que combinam a estreptozocina com a doxorrubicina são usados no tratamento do insulínoma humano, mas ainda requerem investigação mais aprofundada nos animais (Meleo & Peterson, 2014).

9. Prognóstico

O prognóstico nos furões varia, mas no geral é muito melhor do que para cães e gatos com insulínoma (Antinoff & Hahn, 2004), e a razão prende-se com o facto do comportamento biológico do insulínoma no furão ser marcadamente diferente do dessas espécies. No cão e no gato são neoplasias altamente malignas com elevado potencial metastático e períodos de sobrevivência reduzidos. No furão, a mesma neoplasia tem baixo potencial metastático e tendência para responder bem a um maneio médico durante longos períodos de tempo (Antinoff & Williams, 2012).

De facto, os insulínomas nos furões têm uma baixa taxa de metastização, ao contrário do que acontece nos cães, em que se verifica uma taxa de 50% (Rosenthal & Wyre, 2012). Em

161 furões com insulínoma, só foram descritas metástases em 7 (4%) (Fix & Harms, 1990; Marini *et al.*, 1993; Caplan *et al.*, 1996; Weiss *et al.*, 1998). A recidiva local no pâncreas com desenvolvimento de novos nódulos é muito mais comum no furão do que a ocorrência de metástases (Antinoff & Hahn, 2004). A ocorrência de neoplasias múltiplas também é frequente: identificaram-se nódulos pancreáticos múltiplos em 75% dos furões contra apenas 15% dos cães (Bailey & Page, 2007).

O tempo de sobrevivência com base num tratamento exclusivamente médico é difícil de estimar, uma vez que só foi determinado para um total de 16 furões. No entanto, de acordo com os valores obtidos, parece variar entre os 9 e os 504 dias (Caplan *et al.*, 1996; Ehrhart *et al.*, 1996; Weiss *et al.*, 1998). O tratamento médico individualmente parece ser eficaz em manter os sinais clínicos controlados por períodos de 6 meses a 1,5 anos (Quesenberry & Rosenthal, 2004). A escassez de casos seguidos apenas por terapêutica médica é provavelmente devida ao facto do diagnóstico definitivo de insulínoma requerer uma amostra de tecido pancreático, geralmente adquirida por via cirúrgica (Rosenthal & Wyre, 2012).

Para um tratamento médico combinado com tratamento cirúrgico, o tempo de sobrevivência obtido é maior, variando entre os 0 e os 1207 dias, dependendo da referência bibliográfica (Marini *et al.*, 1993; Caplan *et al.*, 1996; Ehrhart *et al.*, 1996). O tempo de remissão da doença parece estar compreendido no intervalo dos 0 aos 690 dias (Weiss *et al.*, 1998).

Weiss *et al.* em 1998 compararam o tratamento em 66 furões com insulínoma e verificaram que a nodulectomia associada a pancreatectomia parcial tende a aumentar os tempos de sobrevivência e de remissão, como já referido anteriormente.

De acordo com Ehrhart *et al.* (1996), a duração do período de sintomatologia clínica parece ser um indicador de prognóstico negativo. Entre 20 furões, os que apresentaram sinais clínicos durante mais tempo antes do diagnóstico revelaram ter tempos de remissão e de sobrevivência mais curtos.

A classificação histológica do insulínoma parece não ter valor prognóstico no furão. O tempo de remissão e o tempo de sobrevivência são semelhantes para furões diagnosticados com carcinoma ou adenoma (Caplan *et al.*, 1996; Ehrhart *et al.*, 1996).

10. Prevenção

Fatores como a dieta, a esterilização do animal e a genética parecem estar associados ao desenvolvimento de insulínoma e devem, por isso, ser tidos em conta na sua prevenção.

Especula-se que uma dieta com um excesso de hidratos de carbono estimula a produção de insulina pelo pâncreas, e que esta estimulação crónica conduz a hiperplasia e neoplasia. A confirmar-se esta teoria, uma dieta com um baixo teor de hidratos de carbono poderá de facto contribuir para a prevenção de insulínoma (Murray, 2012). Finkler advoga uma

abordagem nutricional preventiva, e recomenda uma dieta pobre em hidratos de carbono (8-15%) e fibra (1%-3%) e de elevado teor proteico (42%-55%) e lipídico (18%-30%), na qual os açúcares simples devem ser totalmente evitados (Johnson, 2009). Esta discussão necessita ainda de estudos científicos que a corroborem antes de poderem ser feitas recomendações; no entanto, o facto é que a maioria das rações comerciais para furões já cumpre estes requisitos (Johnson-Delaney, 2014). Um número crescente de autores, entre os quais Brown (2001), defende por outro lado que a dieta destes animais deveria aproximar-se o mais possível da sua dieta natural - carne crua e osso – visto serem animais carnívoros obrigatórios.

Para além das recomendações nutricionais, todos os furões devem ser esterilizados após os 6 meses de idade, e determinadas linhagens com elevada incidência da doença devem ser evitadas (Perpiñán, 2014).

A medição da glicémia deve estar incluída nas avaliações clínicas anuais de rotina de todos os furões com mais de 3 anos de idade (Lewington, 2007). Nos furões submetidos a cirurgia para excisão de insulinomas, deve ser feito um controlo da glicémia a cada três meses (Rosenthal & Wyre, 2012).

O esclarecimento e educação dos proprietários é fundamental. Os donos devem receber instruções do MV de forma a saberem reconhecer os sinais clínicos e lidar com uma eventual crise hipoglicémica em casa. Devem também saber prever situações que possam precipitar um episódio hipoglicémico, tal como o *stress*, viagens e exercício físico, e minimizar essas situações, assegurando que o animal é alimentado a seguir (Pollock, 2012). Os médicos veterinários, por sua vez, devem estar informados acerca das opções de diagnóstico e tratamento relativamente a esta patologia (Perpiñán, 2014).

IV. Parte Prática: estudo de 10 casos clínicos

1. Objetivos

Este estudo teve como principal objetivo fazer um levantamento dos achados clínicos, laboratoriais, ecográficos, cirúrgicos e histopatológicos presentes em furões com insulínoma e verificar se existe concordância com a bibliografia existente.

Os casos clínicos apresentados tentam servir de exemplo do que pode ser encontrado na prática clínica, e do que pode ser feito em relação ao diagnóstico e tratamento de furões com insulínoma.

Para além disso, e uma vez que o comportamento biológico do insulínoma no furão difere do que se verifica para outras espécies, tentou-se fazer um paralelismo com alguns aspetos de insulínoma no cão, visto ser uma patologia mais amplamente estudada nessa espécie e com a qual a autora também teve oportunidade de contactar durante o período de estágio.

2. Materiais e Métodos

O presente estudo foi realizado com base em 10 casos clínicos de furões, que se apresentaram à consulta na CVE, no período compreendido entre Outubro de 2011 e Fevereiro de 2012. Sete dos casos foram acompanhados durante o estágio final de mestrado, enquanto os três restantes foram posteriormente cedidos pela Dra. Elizabeth Camba e incluídos neste estudo.

Três vieram referenciados de outras clínicas, com diagnóstico de insulínoma. Outros três apresentaram-se nas urgências, fora do período de funcionamento habitual da clínica.

A recolha dos dados foi feita inicialmente pela presença no ato de consulta ou cirurgia, e posteriormente complementada a partir das respetivas fichas clínicas em suporte informático. Os dados recolhidos foram todos compilados no formato de uma tabela, que serviu de base para a análise e tratamento estatístico dos mesmos (Anexo B). Todos os gráficos e tabelas foram construídos recorrendo ao Microsoft Excel®: Mac 2011.

Os critérios utilizados na inclusão dos casos foram: (1) a presença de sinais clínicos e laboratoriais de hipoglicémia; (2) realização de tratamento para insulínoma (médico e/ou cirúrgico); (3) com evolução clínica disponível.

Foi registado o máximo de informação possível de obter em cada caso, relativamente ao animal (sexo, idade, peso), anamnese, apresentação ao exame físico, sinais clínicos, resultados das análises clínicas (hemograma e perfil bioquímico), valores de glicémia obtidos pelo glucómetro, resultados dos meios complementares de diagnóstico (imagiologia,

laparotomia exploratória, histopatologia), patologia concomitante, tratamento aplicado, e ainda, a evolução clínica.

O diagnóstico de insulinoma foi obtido presuntivamente, com base na anamnese, presença de sinais clínicos sugestivos e presença de hipoglicemia.

As análises sanguíneas de hemograma e bioquímicas foram efetuadas quer nas instalações da CVE, quer no Laboratorio de Análisis Echevarne (Barcelona). As ecografias foram realizadas por operadores experientes, com diferentes equipamentos. Quando aplicado, a análise histopatológica das amostras de tecido pancreático foi feita pelo Dr. Carles Juan-Sallés, LV, Dipl ACVP da Noah's Path, patologista especializado em fauna exótica.

Os furões receberam tratamento médico ou cirúrgico, em última instância, com base na decisão dos proprietários, pois ambas as opções terapêuticas foram oferecidas a todos os pacientes.

As opções de tratamento médico incluíram alimentações frequentes, 3 a 4 vezes por dia, com uma dieta de elevado teor proteico e lipídico, bem como a administração de prednisona (1,25 – 3 mg/kg PO BID) e diazóxido (10 mg/kg PO BID), individualmente ou em combinação.

O tratamento cirúrgico, não tendo sido realizado sempre pelo mesmo cirurgião, foi antecedido pela pré-medicação com midazolam na dose de 1-3 mg/kg IM (Dormicum®) e butorfanol na dose de 0,2 mg/kg SC (Torbugesic® ou Torphasol®). À fluidoterapia instituída em infusão contínua à velocidade de 5 ml/kg/hora, adicionou-se fentanil (0,05 mg/ml) e quetamina (50 mg/ml).

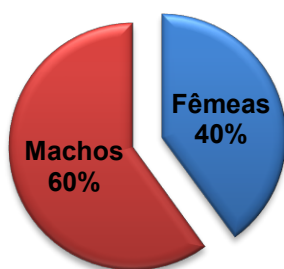
Os controlos de glicemia foram feitos com o glucómetro One Touch Ultra®, assim que se verificou a recuperação da anestesia e 12h depois. Posteriormente fizeram-se 2 controlos a cada 48h, aos 7-10 dias após a cirurgia, 1 mês após a cirurgia e depois com frequência semestral.

3. Resultados

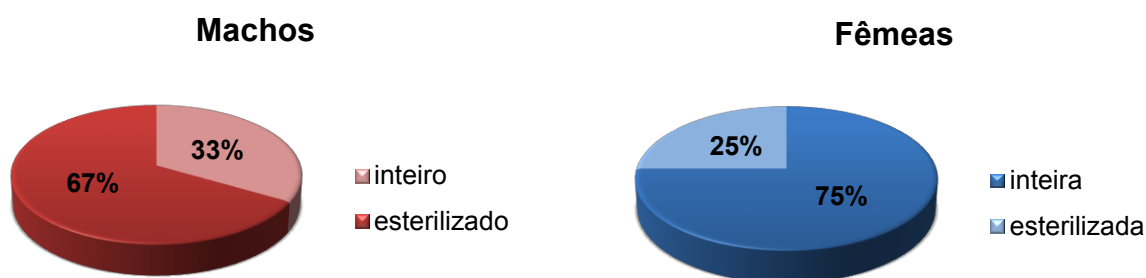
3.1. Caracterização da amostra

No total da amostra estudada, a distribuição entre sexos (Gráfico 2) foi de 6 casos do sexo masculino (60%) e 4 casos do sexo feminino (40%). A distribuição entre animais inteiros e esterilizados foi equitativa (Gráficos 3 e 4), sendo que, dos 6 machos, 4 eram esterilizados e 2 inteiros, enquanto que nas fêmeas, 3 eram inteiras e apenas 1 esterilizada.

Gráfico 2 - Distribuição por sexo na amostra em estudo.

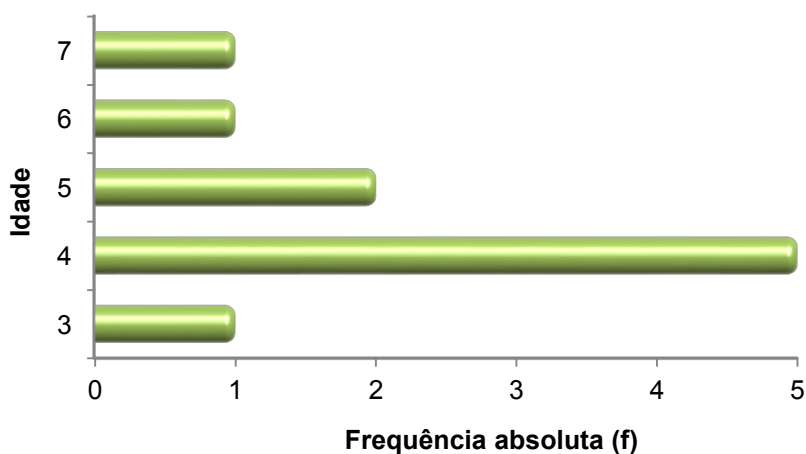


Gráficos 3 e 4 - Distribuição de furões inteiros e esterilizados, consoante o género.



A distribuição por idade encontra-se representada no gráfico 5. A idade média registada foi de 4,6 anos, variando entre os 3 e os 7 anos.

Gráfico 5 - Distribuição por idade da amostra em estudo.



Relativamente ao peso dos indivíduos, a amostra foi organizada em intervalos (Gráfico 6). O intervalo de peso entre 1kg e 1,5kg foi o mais representado, com 50% dos animais da amostra. Seguiram-se os animais com peso inferior a 1kg, com uma representação de 40%,

e apenas 1 animal (10%) com peso superior a 1,5kg. O valor médio obtido foi de 1kg, com um desvio padrão de 1,04kg.

Gráfico 6 - Distribuição por intervalos de peso (kg).



Constatou-se que a maior parte dos animais da amostra (60%) tinha um peso considerado normal (Anexo A) e 30% um peso superior, sendo que, destes, apenas um furão foi considerado obeso (>40% do peso normal; grau 5) (Oglesbee, 2011). Um furão (10%) tinha um peso inferior ao limite normal para a espécie, apresentando-se magro ao exame físico.

3.2. Sinais clínicos

Verificou-se a presença de uma grande variedade de sinais clínicos neste grupo de furões com insulinoma (Tabela 5). Nenhum animal da amostra era assintomático. Os sinais mais frequentemente observados foram a perda de peso, apatia, vômito e ptialismo (n=7; 70%), seguidos de anorexia e fraqueza do terço posterior (n=6; 60%). Os sinais eram de natureza episódica, e aumentaram em frequência com a progressão da doença. Na tabela estão listados não só os sinais clínicos iniciais, bem como os que surgiram subsequentemente ao longo da evolução da doença.

Dos 10 furões da amostra, 6 manifestaram uma apresentação crónica, com desenvolvimento de sintomatologia ao longo de semanas ou meses.

Tabela 5 - Incidência de sinais clínicos associados a insulínoma.

Sinais clínicos	Número de furões (n)	Fr (%)
Perda de peso	7	70
Apatia	7	70
Vômito	7	70
Ptialismo	7	70
Anorexia	6	60
Fraqueza do terço posterior	6	60
Ataxia	5	50
Fraqueza generalizada	4	40
Letargia	3	30
Convulsões	2	20
Olhar vidrado	2	20
Desorientação	2	20
Rigidez	2	20
Levar as patas à boca	1	10
Espasmos	1	10

Foi também registada a presença de outros sinais clínicos associados a patologias concomitantes (Tabela 6), sendo os mais frequentes a linfadenopatia, dispneia e alopecia na base da cauda (n=3; 30%).

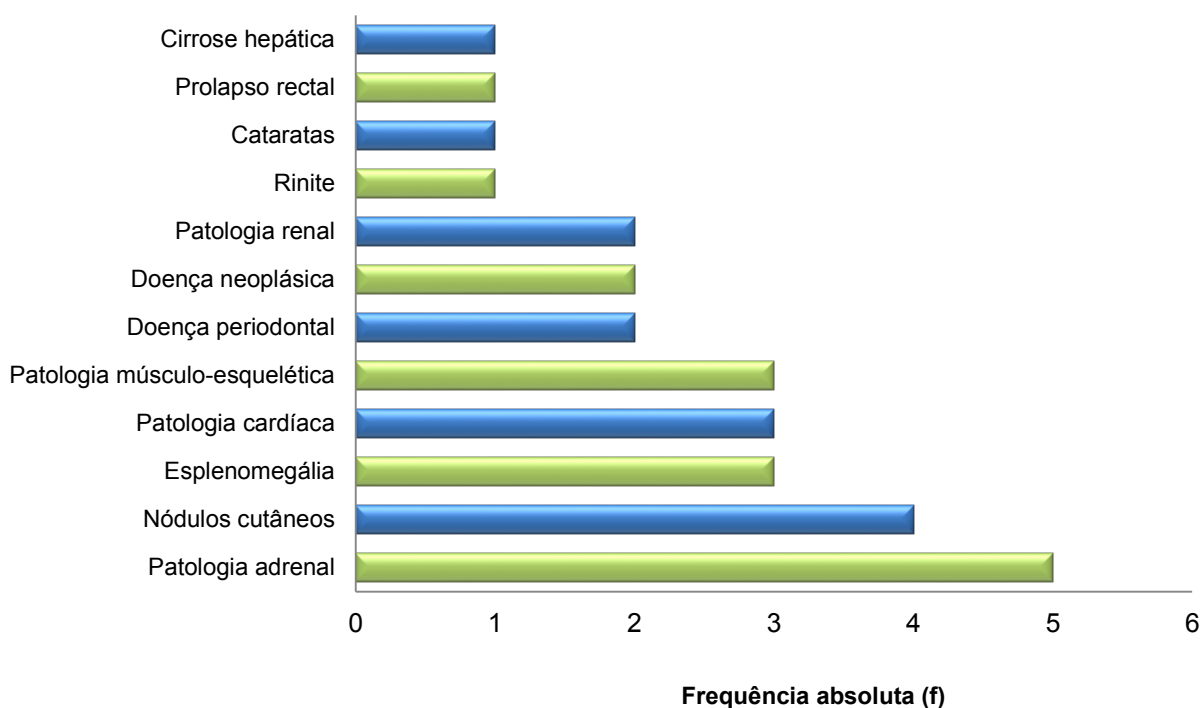
Tabela 6 - Incidência de outros sinais clínicos associados a patologias concomitantes.

Outros sinais clínicos	Número de furões (n)	Fr (%)
Linfadenopatia	3	30
Dispneia	3	30
Alopécia na base da cauda	3	30
Tosse	2	20
Hipertensão arterial	2	20
Sopro cardíaco	2	20
Cegueira	1	10
Hipertermia	1	10
Hipotermia	1	10
Palpação abdominal dolorosa	1	10
Diarreia	1	10
Espirros	1	10
Mucosas congestionadas	1	10
Bradicardia	1	10
Taquicardia	1	10
Hipotensão arterial	1	10

A quase totalidade dos animais (90%) desenvolveu patologia concomitantemente ao insulinoma, verificando-se que apenas 1 furão não manifestou nenhum outro tipo de patologia.

Pela observação do gráfico 7, pode-se constatar que a patologia adrenal foi a mais comum, afetando 5 dos furões em estudo, seguida da presença de nódulos cutâneos em 4 casos, sendo que, em todos, as lesões eram compatíveis com mastocitoma. A patologia cardíaca incluiu a cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada e bloqueio atrio-ventricular de 3º grau, cada uma registada num animal. Relativamente à patologia músculo-esquelética, ocorreu 1 caso de subluxação da coluna vertebral, 1 de claudicação aguda e 1 de parésia posterior devida a trauma (queda de um 3º andar). Na doença neoplásica incluiu-se um caso suspeito de linfoma e outro de um nódulo torácico calcificado, muito provavelmente de origem neoplásica, mas cujo diagnóstico não foi confirmado.

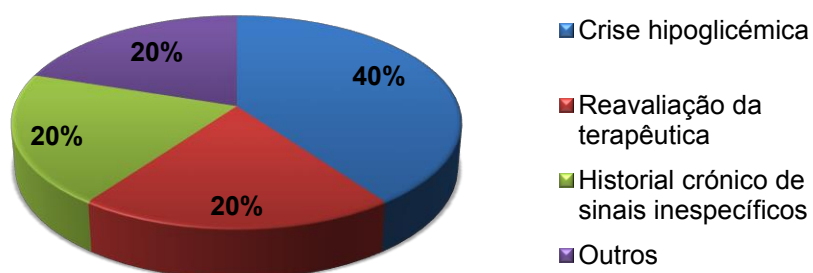
Gráfico 7 - Distribuição da patologia concomitante presente na amostra.



Os estímulos iatrotrópicos que motivaram os proprietários a procurar o MV estão representados no gráfico 8. Nos 5 animais que deram entrada de urgência, o motivo da consulta estava relacionado com crises hipoglicémicas e desenvolvimento de sinais clínicos agudos, com exceção de 1 furão que foi admitido por claudicação aguda do membro posterior direito (MPD).

Três dos casos vieram referenciados de outras clínicas, com historial prévio de insulínoma. Desses, dois foram trazidos à consulta para reavaliação da terapêutica instituída por recidiva de sintomatologia clínica. Os outros estímulos iatrotrópicos consistiram numa história crónica de prostração, fraqueza e perda de peso, e outros ainda relacionados com perda de equilíbrio e hipersialia.

Gráfico 8 - Frequência relativa dos estímulos iatrotrópicos na amostra em estudo.



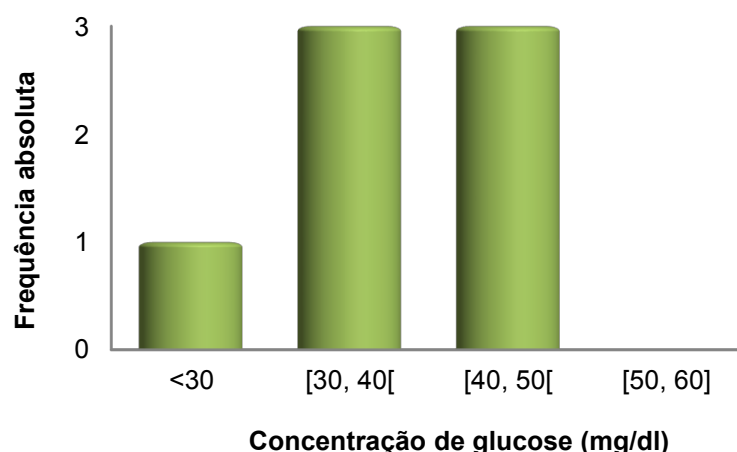
3.3. Diagnóstico

3.3.1. Determinação da concentração de glucose sanguínea

A medição da glicémia obtida pela leitura do glucómetro foi feita em 9 animais. Comprovou-se a presença de hipoglicémia em 7 casos, cujos valores se distribuíram como demonstrado no gráfico 9. O valor médio foi de 37,4 mg/dl, com uma variação entre 29 mg/dl (valor mínimo) e 46 mg/dl (valor máximo).

Nos dois restantes, um apresentou-se hiperglicémico (282 mg/dl), e o outro chegou à consulta praticamente recuperado e euglicémico (91 mg/dl) após a proprietária ter administrado mel no seguimento de uma crise hipoglicémica.

Gráfico 9 - Distribuição dos valores de glicémia por intervalos, nos animais que se revelaram hipoglicémicos.



3.3.2. Hemograma e bioquímicas

Embora não tenham sido realizadas análises sanguíneas a todos os animais da amostra, foi efetuado o estudo estatístico de acordo com os dados que foi possível recolher.

No que diz respeito ao hemograma, na maioria dos animais encontrava-se dentro dos limites normais de referência para a espécie, não se registando alterações significativas.

A tabela 7 resume os parâmetros bioquímicos recolhidos de 8 furões da amostra. A alteração mais consistentemente observada foi o aumento da ureia (BUN) em 71,4% dos animais, mais do que a hipoglicémia. De facto, constatou-se que o valor diminuído de glucose só se verificou em 4 casos. Outras alterações incluíram valores de creatinina superiores ao normal em 50% dos animais testados, e ainda valores de cálcio diminuídos (33,3%).

Tabela 7 - Frequências absoluta e relativa dos parâmetros bioquímicos.

	Total	Diminuído		Normal		Aumentado	
		f (n)	fr (%)	f (n)	fr (%)	f (n)	fr (%)
Glucose	6	4	66,7	2	33,3	0	0
BUN	7	0	0	2	28,6	5	71,4
Creatinina	6	0	0	3	50	3	50
ALT	6	1	16,6	4	66,7	1	16,6
AST	3	0	0	2	66,7	1	33,3
FAS	3	0	0	3	100	0	0
CPK	3	0	0	3	100	0	0
Bilirrubina T.	5	0	0	4	80	1	20
PT	3	0	0	3	100	0	0
Albumina	6	1	16,7	5	83,3	0	0
Cálcio	6	2	33,3	4	66,7	0	0
Fósforo	6	1	16,7	5	83,3	0	0

3.3.3. Imagiologia

Em 2 animais da amostra não foi realizado qualquer exame imagiológico, num deles por oposição dos proprietários. Num outro caso, só foi feita uma ecocardiografia no seguimento de desenvolvimento de patologia cardíaca.

Numa pequena percentagem de animais (20%) foram feitas radiografias abdominais, por suspeita de doença concomitante, como por exemplo no caso da figura 13. Em nenhum dos casos se observou a presença de nódulos ou metástases pancreáticas.



Figura 13 - Radiografia em projeção ventro-dorsal de um dos casos, a comprovar a presença de esplenomegalia. Do lado esquerdo do paciente pode-se apreciar uma estrutura em forma de triângulo e radiodensa que corresponde ao baço (asterisco). Imagem original cedida pelo Dr. Xavier Valls.

A ecografia abdominal foi o exame imagiológico a que se recorreu mais vezes, num total de 7 furões (70%). Contudo, num dos casos o relatório ecográfico não estava disponível para inclusão neste estudo, e noutro foram apenas efetuadas ecografias de controlo pós-cirúrgico. Em 3 casos, o exame ecográfico foi realizado para controlo de insulinoma e de outras patologias previamente diagnosticadas (quistos renais, entre outros).

A alteração mais frequente, e presente em todos os animais dos quais foi possível extrair informação, foi a deteção de estruturas nodulares no parênquima pancreático (Figura 14). Em 4 dos casos (80%) verificou-se a presença de um nódulo solitário, e apenas num caso (20%) o exame ecográfico revelou a existência de nódulos múltiplos (2 nódulos, um em cada lobo). Neste último, a ecografia revelou igualmente a presença de hipoecogenecidade pancreática, com parênquima heterogéneo e pouca definição das margens, e ainda linfadenomegalia mesentérica, pancreático-duodenal e gástrica.

O tamanho dos nódulos identificados variou entre 5mm e 1cm, não tendo sido detetadas lesões metastáticas em nenhum animal.

Figura 14 - Ecografia abdominal de um dos casos. Na imagem pode-se apreciar uma estrutura hipoecogénica compatível com um nódulo no corpo do pâncreas de cerca de 5mm (delimitado pelas cruzes brancas). Imagem original cedida pelo Dr. Sergio Santana Sottomayor, Servicio de Ecografía Veterinaria.



3.3.4. Laparotomia exploratória

A laparotomia exploratória só foi realizada em 3 dos 10 furões incluídos neste estudo. O objetivo deste procedimento era o de avaliar macroscopicamente o pâncreas e outros órgãos e estruturas abdominais, e ponderar a pancreatectomia.

Num dos casos não foi feito qualquer estudo imagiológico prévio, mas perante a visualização de uma massa na cauda do pâncreas, optou-se pela extirpação da mesma (pancreatectomia parcial).

Se, por um lado, a laparotomia confirmou os achados ecográficos num dos casos, por outro, permitiu a observação de estruturas adicionais, não identificadas ecograficamente. Com efeito, noutro caso a ecografia abdominal apenas detetou uma estrutura nodular na região pancreática, enquanto à laparotomia foram observados 4 nódulos: 1 adjacente ao duodeno e 3 na cauda do pâncreas.

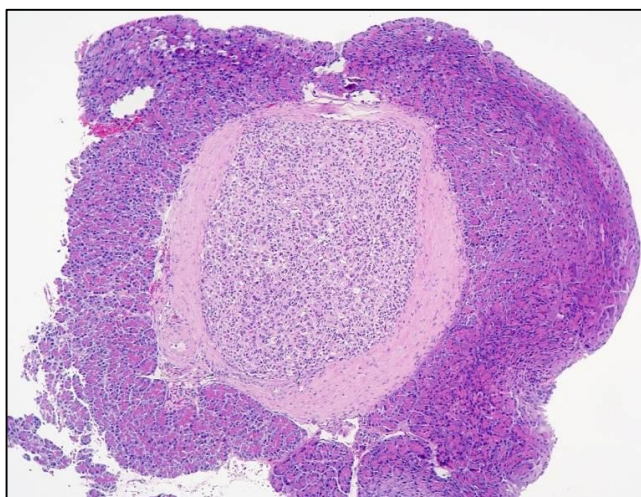
3.3.5. Histopatologia

A confirmação histopatológica só foi possível de obter em 3 dos 10 furões (30%), sobretudo por restrições financeiras dos proprietários. Todas as amostras foram obtidas intra-cirurgicamente e de seguida fixadas em formol tamponado a 10%, para o seu posterior envio e análise histopatológica.

Os resultados incluíram um caso de carcinoma, um adenoma (Figura 15) e um misto (combinação de carcinoma, adenoma e hiperplasia). Neste último, para além das lesões proliferativas das células dos ilhéus, também se observou hiperplasia acinar pancreática

nodular, que é um achado acidental geralmente associado ao envelhecimento. O primeiro foi considerado uma neoplasia maligna das células dos ilhéus pelo seu grau de anaplasia e de invasão e crescimento para fora da cápsula pancreática, invadindo o tecido adiposo visceral. As neoplasias das células dos ilhéus observadas correspondem muito provavelmente a neoplasias funcionais de células β (insulinoma) tal como se suspeita clinicamente, embora a confirmação definitiva requeresse a demonstração por imunohistoquímica de marcação pela insulina.

Figura 15 - Imagem histológica de um fragmento pancreático contendo um nódulo (coloração HE). O relatório histopatológico confirmou a presença de uma neoplasia de células dos ilhéus de Langerhans, rodeada por uma cápsula fibrosa e tecido acinar pancreático (adenoma). Imagem original cedida pelo Dr. Xavier Valls.



3.4. Tratamento

Todos os furões foram submetidos a tratamento para insulinoma, verificando-se que 8 (80%) receberam um tratamento combinado, médico e cirúrgico. Um caso (10%) foi gerido apenas medicamente, enquanto outro (10%) foi tratado apenas com recurso a cirurgia.

Dos 9 furões que foram tratados cirurgicamente, 8 (88,8%) receberam tratamento médico prévio à cirurgia, numa tentativa de controlar os sinais clínicos de hipoglicémia ou de estabilizar o animal, nomeadamente permitindo a recuperação de peso e da debilidade do animal. Todos os animais tratados cirurgicamente foram tratados medicamente após recidiva de hipoglicémia.

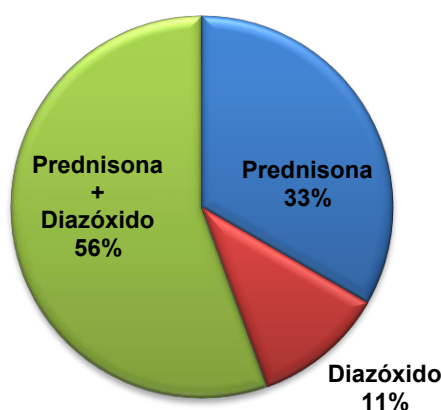
O tratamento médico incluiu a alteração dietética em 2 dos pacientes, sendo recomendada uma dieta com maior teor proteico do que a que seguiam. Em 6 animais a dieta era correta, mas foi necessária a sua suplementação várias vezes ao dia com Royal Canin Convalescence Support®, por se apresentarem com anorexia e perda de peso ou com um quadro de náusea e vômito. Este alimento é facilmente diluído em água e administrado, tem

uma elevada concentração energética e alta palatibilidade. Foi também utilizado no período pós-cirúrgico, como forma de estimular o apetite e ajudar na recuperação do animal.

Para além do maneio dietético, o tratamento médico consistiu na administração de prednisona (Dacortín® - 1,25 a 3 mg/kg PO BID) e de diazóxido (Proglycem® - 10 mg/kg PO BID). 33% (n=3) dos furões foram tratados apenas com prednisona, 11% (n=1) só com diazóxido e 56% (n=5) receberam uma combinação de glucocorticoide e diazóxido (Gráfico 10). Dos que fizeram o tratamento médico combinado, em 2 casos a adição do diazóxido foi posterior à instituição da terapia com prednisona, e noutros 2 casos foram instituídos em simultâneo. No caso restante, a terapêutica médica teve início com diazóxido, à qual se adicionou depois a prednisona.

Num caso foi ainda necessária a administração de diazepam (Diazepam Prodes® - 0,5 mg/kg PO BID), devido à apresentação convulsiva do animal.

Gráfico 10 - Distribuição farmacológica do tratamento médico (frequência relativa).



O tratamento cirúrgico baseou-se maioritariamente na execução de pancreatectomia parcial em 5 casos (56%), ocorrendo 1 caso em que se procedeu a nodulectomia combinada com pancreatectomia parcial (11%). Nos restantes 3 casos, não há registo da técnica cirúrgica utilizada.

Registou-se um caso em que o animal foi submetido por duas vezes a tratamento cirúrgico, após recidiva de sinais clínicos cerca de 2 anos depois da primeira cirurgia. A segunda pancreatectomia parcial foi executada juntamente com adrenalectomia unilateral, pois o paciente tinha desenvolvido patologia adrenal entretanto. Verificou-se também que num dos casos o procedimento cirúrgico acabou por revelar a presença de vários nódulos pancreáticos por palpação, contrariamente ao que se tinha observado no exame ecográfico (apenas 1 nódulo).

A inspeção atenta da cavidade abdominal foi feita em todos os casos, contudo não se encontraram lesões suspeitas (metástases) nem foram efetuadas biópsias de outros órgãos abdominais.

Foi feita a avaliação da glicémia no período pós-cirúrgico imediato, apresentando-se os resultados na tabela 8.

Tabela 8 - Avaliação da glicémia pós-cirúrgica nos 9 furões da amostra que foram tratados cirurgicamente.

Caso	Estado pós-cirúrgico	Valor da glicémia (mg/dl)
1	(a) hiperglicémia; (b) hipoglicémia	(a) 391; (b) 52
2	hiperglicémia	337
3	hiperglicémia, com ceto-acidose	-
4	hiperglicémia	-
5	euglicémia	132
6	euglicémia	123
7	euglicémia	101
8	euglicémia	126
9	hipoglicémia	37

O caso 1 corresponde ao furão que foi submetido 2 vezes a tratamento cirúrgico, sendo o resultado obtido diferente após as duas intervenções. A segunda cirurgia acabou por não ser efetiva na melhoria do estado do paciente, uma vez que este se manteve hipoglicémico e sintomático, sendo necessário recorrer a tratamento médico para controlar a glicémia.

A análise da tabela 8 permite verificar que 44% dos animais se tornaram normoglicémicos imediatamente após a pancreatectomia. Outros 44% passaram para um estado hiperglicémico, sendo que um deles chegou a manifestar episódios de ceto-acidose. Todos iniciaram insulino-terapia com Caninsulin®, dada a gravidade da hiperglicémia (>300 mg/dl, em medições repetidas). Em 2 casos infelizmente não se teve acesso aos valores exatos da glicémia. Apenas num furão não houve alteração do seu estado pré-cirúrgico, permanecendo hipoglicémico mesmo após a cirurgia, embora com melhoria da sintomatologia clínica.

No que diz respeito a complicações pós-cirúrgicas, um dos furões desenvolveu pancreatite com coagulação intravascular disseminada (CID) secundária, que no entanto se resolveu com tratamento ao fim de alguns dias. Curiosamente, dois dos furões que se apresentaram hiperglicémicos acabaram por desenvolver *diabetes mellitus* cerca de um mês depois da pancreatectomia.

3.4.1. Caracterização das crises hipoglicêmicas após tratamento cirúrgico

As crises que surgiram após a cirurgia pancreática tiveram a duração média de 5 minutos e foram, na sua maioria, resolvidas imediatamente pelos proprietários através da administração de mel, açúcar, papa, ração, patê e manteiga de amendoim. Em dois animais as crises tiveram resolução espontânea, e somente um animal não respondeu à administração da solução glucosada, tendo sido indispensável a sua hospitalização e instituição de fluidoterapia com dextrose a 5%.

Segundo os proprietários, estes episódios foram desencadeados após um longo período de jejum ou exercício físico extraordinário, ou coincidentes com a mudança de ração. O ptialismo, vômito e fraqueza do terço posterior foram os sinais mais referidos.

A tendência foi para o aumento progressivo da sua frequência e gravidade, sendo feitos os respetivos ajustes da terapêutica médica de forma a manter controlados os sinais de hipoglicémia recorrendo à menor dose necessária.

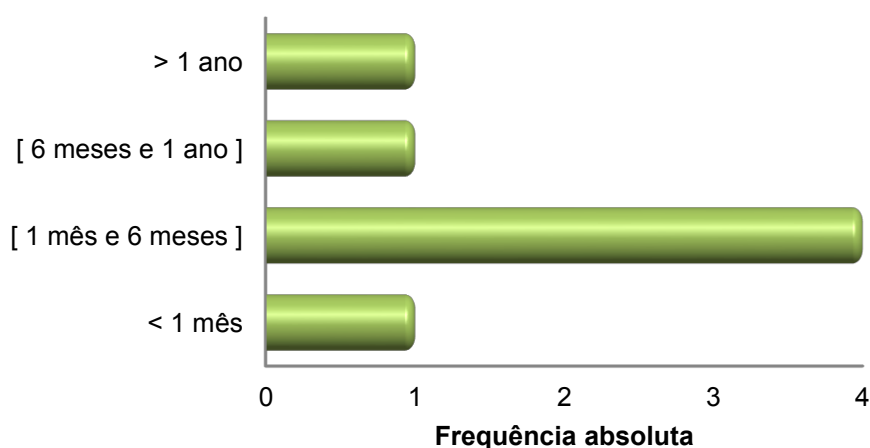
3.5. Evolução clínica

O tempo de seguimento, aqui definido como o período de tempo desde o tratamento até ao último registo na ficha clínica do animal, e o tempo até recidiva (reaparecimento de sinais clínicos de hipoglicémia) foram registados para todos os animais da amostra.

O tempo de seguimento dos casos foi em média de 14,5 meses, variando entre um mínimo de 2 meses e um máximo de 27 meses.

Nos 2 casos cujo acompanhamento foi de mais curta duração (2 e 3 meses, respetivamente), não se registaram episódios de recidiva de hipoglicémia. Houve apenas um animal que se conseguiu manter clinicamente assintomático durante todo o tempo em que foi seguido após o tratamento cirúrgico (9 meses), embora tenha permanecido hipoglicémico. Nos restantes 7 animais, o tempo até recidiva variou conforme apresentado no gráfico 11.

Gráfico 11 - Tempo até recidiva de sinais clínicos, após tratamento cirúrgico.



Quarenta por cento dos animais acabaram por ser eutanasiados, sendo que em metade a eutanásia foi motivada pelo agravamento do quadro de insulínoma. Num caso justificou-se pela elevada frequência e progressiva gravidade de episódios hipoglicémicos, e da consequente redução da qualidade de vida do animal. No outro caso, o furão desenvolveu *diabetes mellitus* na sequência da cirurgia pancreática, apresentando valores de glicémia consistentemente superiores a 400 mg/dl, com glucosúria e corpos cetónicos na urina. Perante a ausência de resposta à administração de insulina e impossibilidade de controlo da hiperglicémia, o animal foi eutanasiado. A eutanásia dos restantes animais foi derivada de patologia cardíaca e renal.

4. Discussão

Uma das principais limitações deste estudo prendeu-se com o facto de os resultados apresentados incidirem sobre uma amostra muito reduzida. Não sendo possível retirar conclusões com significado estatístico, a autora propôs a comparação dos resultados com o que está descrito na literatura de referência. Também a falta de uniformização da informação clínica constituiu uma dificuldade: a recolha e a qualidade dos dados está diretamente dependente do tipo de registos médicos que existem, e na prática, muitas vezes, acaba por não se registar toda a informação nas fichas clínicas. Para isso contribuiu também o facto do exame físico não ter sido sistematicamente realizado pelo mesmo clínico.

Outras limitações estão relacionadas com a inconsistência do seguimento clínico dos casos, bem como a ausência de análise histopatológica como meio de diagnóstico definitivo de insulínoma. As condicionantes económicas de cada proprietário terão sempre que ser tidas em conta, pois nem sempre permitem a realização de testes ou a concretização da abordagem inicialmente pensada pelo clínico. Por todas estas razões, a interpretação dos resultados deve ser cautelosa.

A distribuição de furões com insulínoma neste estudo foi semelhante à que se verificou nalguns estudos, nos quais o sexo masculino parece ser ligeiramente mais suscetível que o sexo feminino. A predisposição de género não é, no entanto, consensual entre os vários autores, e pode apenas ser o reflexo de uma maior representação desses indivíduos nesta amostra. A incidência de insulínoma nesta amostra, tal como em estudos anteriores, não parece ser superior em animais esterilizados comparativamente com aqueles mantidos sexualmente inteiros, ao contrário do que acontece por exemplo para as neoplasias adrenais (Li *et al.*, 1998; Williams & Weiss, 2004).

O insulínoma é tipicamente uma doença de furões de meia-idade e idosos. A idade média no momento do diagnóstico foi de 4,6 anos, o que está de acordo com o descrito na literatura (Ehrhart *et al.*, 1996; Caplan *et al.*, 1996; Weiss *et al.*, 1998).

Os sinais clínicos de insulínoma estão diretamente relacionados com a hipoglicémia que se estabelece, e são manifestações da estimulação adrenérgica ou de neuroglucopénia. A apresentação clínica foi, de uma forma geral, concordante com a bibliografia consultada. De forma semelhante ao descrito por outros autores, alguns dos sinais mais frequentes neste grupo de furões incluíram a perda de peso, apatia, ptialismo e fraqueza do terço posterior (Rosenthal & Wyre, 2012). O facto da perda de peso ser um dos sinais mais prevalentes no furão reforça a importância de se fazerem pesagens periódicas e exatas nestes animais, algo que pode ser facilmente descurado na prática clínica.

O vómito e a anorexia foram dos sinais mais observados neste grupo de furões, embora não sejam dos mais vulgarmente referidos na literatura. São sinais inespecíficos, que neste caso podem estar relacionados com patologia concomitante.

O ptialismo e o levar a pata à boca são sinais que no furão se associam a náusea, bem como a úlceras gástricas e obstrução intestinal (Oglesbee, 2011). O quadro de levar as patas à boca, embora menos frequente que o ptialismo, é também um dos sinais mais descritos, o que acabou por não se observar nesta amostra. Interessantemente, o ptialismo, observado no presente estudo como um dos sinais mais frequentes, bem como na literatura (Caplan *et al.*, 1996; Ehrhart *et al.*, 1996; Weiss *et al.*, 1998; Rosenthal & Wyre, 2012), não é um sinal tipicamente associado a insulínoma no cão e no gato. Da mesma forma, a perda de peso também não está descrita no cães com insulínoma, onde pelo contrário, o que se verifica é ganho de peso.

As convulsões são uma das manifestações mais graves de hipoglicémia, e o sinal clínico mais comum nos cães com insulínoma. No furão, por sua vez, não é muito frequente, tal como se comprovou nesta amostra (n=2; 20%). Contudo, o insulínoma é, de longe, a causa mais frequente de convulsões no furão. A relativa baixa frequência de ocorrência de convulsões no furão comparativamente ao cão pode ser o reflexo de uma diferença na tolerância à hipoglicémia, de uma diferença na velocidade a que a hipoglicémia se desenvolve, ou simplesmente de uma diferença de manejo. O furão será presumivelmente uma espécie mais tolerante à hipoglicémia, ou na qual o início dos episódios hipoglicémicos é mais gradual. Os furões podem ser capazes de compensar a hipoglicémia melhor que os cães porque tendem a ser alimentados *ad libitum*, ao contrário dos cães que fazem geralmente uma alimentação a intervalos de tempo restritos. Este aspeto pode minimizar o grau de hipoglicémia que se desenvolve no furão. Por outro lado, também a restrição física a uma jaula e a menor atividade física que daí advém poderão contribuir para uma menor prevalência de convulsões no furão (Marini *et al.*, 1993).

Diferentemente do que se verifica no cão, Ehrhart *et al.* (1996) sugeriram que uma maior duração de sinais clínicos no furão antes do diagnóstico de insulínoma parecia ter um grande impacto nos tempos de sobrevivência e remissão após a cirurgia. Neste trabalho essa correlação não se confirmou de forma consistente, pois os furões sintomáticos durante

mais tempo não apresentaram períodos de remissão mais curtos. Seria tentador presumir que os furões com maior duração de sinais clínicos teriam uma doença mais avançada. De igual forma, também não se encontrou uma diferença assinalável em termos de gravidade dos sinais clínicos nos furões sintomáticos durante mais e menos tempo.

O facto de 90% dos animais da amostra apresentarem simultaneamente outras afeções vai de encontro ao que seria de esperar, uma vez que são animais de meia-idade e geriátricos e que acabam por manifestar sinais relacionados com o envelhecimento. A alopecia na base da cauda nos 3 furões foi atribuída a doença adrenal, sendo esse um dos principais sinais dessa patologia. Sendo as neoplasias endócrinas as mais frequentes em furões desta faixa etária, é muito comum existir mais do que um tipo de tumor endócrino concomitante. Neste caso, as neoplasias adrenais foram as mais representadas.

A hipoglicémia é o único achado consistentemente encontrado nas análises sanguíneas de rotina de furões com insulinoma, daí que a inexistência de alterações no hemograma não seja surpreendente. Os resultados das análises bioquímicas nesta amostra são sobretudo reveladores da expressão de doenças concomitantes, mais do que sinais associados a insulinoma.

Os valores lidos pelo glucómetro foram constantemente mais baixos que os valores de glucose reais obtidos por análise laboratorial, lembrando que é necessário algum cuidado na interpretação dos resultados quando se recorre a este aparelho.

Outro aspeto relevante seria perceber se os valores mais baixos de hipoglicémia registados corresponderam a um quadro clínico de maior gravidade, o que acabou por não se confirmar nesta amostra. Isto pode ser explicado pela enorme capacidade desta espécie em se ajustar clinicamente a valores de glicémia inferiores ao normal, o que faz com que o quadro clínico não seja o melhor indicador.

Contrariamente ao esperado, não se confirmou a presença de hipoglicémia em todos os pacientes. O animal que se apresentou euglicémico tinha respondido previamente à administração de solução glucosada, com recuperação clínica e restabelecimento da glicémia para valores normais. De forma semelhante, o furão que se apresentou hiperglicémico chegou à urgência vindo de outra clínica, onde lhe tinha sido administrada fluidoterapia com dextrose numa tentativa de controlar a hipoglicémia.

O doseamento de insulina não foi feito em nenhum animal, nem é realizado por rotina na CVE, por não ser considerado um indicador fiável da presença ou ausência de insulinoma. A sua determinação é controversa e muitos clínicos optam por não realizá-la, visto que um furão com insulinoma pode ter uma concentração de insulina normal ou mesmo baixa, dada a libertação pulsátil da insulina (Pilny & Chen, 2004; Miller *et al.*, 2014).

Idealmente, devia-se medir a concentração sérica de insulina para se obter o diagnóstico definitivo, embora na prática frequentemente isso não aconteça devido a restrições de ordem financeira ou à dificuldade na interpretação dos resultados, pois podem ocorrer

falsos-negativos (Bennett *et al.*, 2015). Se se decidir fazer a sua análise, é importante avaliar a concentração de insulina e glicémia a partir da mesma amostra, preferencialmente após 2 a 4 horas de jejum, num laboratório que disponibilize o ensaio para a espécie (Perpiñán, 2013; Miller *et al.*, 2014).

Contrariamente aos casos de insulinoma no cão, a determinação da concentração sérica de insulina raramente é necessária, e não particularmente útil no furão (Pollock, 2012). O protocolo utilizado no furão é, em quase todos os aspetos, semelhante ao preconizado para o cão. Na espécie canina e segundo Nelson (2015), a amostra que se envia para laboratório para doseamento das concentrações de glucose e insulina deve ser obtida idealmente quando a leitura do glucómetro regista valores inferiores a 50 mg/dl. Quanto menor for a glicémia, maior a confiança do clínico em identificar uma hiperinsulinémia indevida, especialmente quando a concentração de insulina sérica cai no intervalo de referência.

Tal como se verifica para o insulinoma canino, a radiografia abdominal não teve utilidade diagnóstica em nenhum caso desta amostra. Já o exame ecográfico, por sua vez, demonstrou ser uma mais valia. Apesar da sua referida baixa sensibilidade para esta doença no furão, foi possível observar nódulos pancreáticos em metade dos animais (50%), em que o tamanho e o número de nódulos detetados ecograficamente variaram de acordo com o que está descrito na bibliografia (Chen, 2010; Penninck & d'Anjou, 2013). A sua utilidade foi para além disso, permitindo diagnosticar outras afeções concomitantes, principalmente hiperplasia/neoplasia adrenal e esplenomegália, e servindo como indicador de prognóstico.

A laparotomia exploratória também é recomendada no cão e no gato, mas particularmente importante no furão uma vez que permite frequentemente a identificação de outras neoplasias, nomeadamente tumores adrenais (Meleo & Peterson, 2014). Embora tendo sido uma opção a que poucas vezes se recorreu, pode ser um importante meio de diagnóstico ao permitir a observação macroscópica do pâncreas. Mesmo que as lesões não sejam macroscopicamente visíveis, a palpação do órgão pode fornecer informação valiosa.

Idealmente o diagnóstico de insulinoma deverá ser sempre confirmado por histopatologia, embora na prática, por contenção de custos, nem sempre se chegue ao diagnóstico definitivo. Os achados histopatológicos nesta amostra foram de encontro aos descritos por Caplan *et al.* (1996) e Ehrhart *et al.* (1996), embora não sejam um fator de grande relevância no sentido em que a classificação histológica dos tumores pancreáticos não tem valor prognóstico no furão, como já foi referido.

A opção por um tratamento combinado, médico e cirúrgico, parece a mais acertada, tendo em conta a sua comprovada correlação com tempos de sobrevivência maiores. A escolha de um maneio exclusivamente médico num dos casos baseou-se na idade avançada (7 anos) e na presença de patologia cardíaca, circunstâncias que tornavam o animal um fraco candidato cirúrgico. Por outro lado, a escolha de um tratamento exclusivamente cirúrgico no

outro caso deveu-se sobretudo à sintomatologia ligeira que o animal apresentava (prostração e perda de peso), não havendo necessidade de tratamento sintomático prévio à cirurgia, e ao facto de ser um animal jovem (<6 anos).

Recorreu-se ao manejo médico antes do tratamento cirúrgico, e depois deste, quando houve persistência ou recidiva de hipoglicémia após a cirurgia. A dose máxima de prednisona utilizada foi de 3 mg/kg PO BID, em que o uso combinado com diazóxido permitiu reduzir a dose de glucocorticoide necessária, reduzindo dessa forma os seus efeitos secundários.

O tratamento cirúrgico foi bem sucedido em todos os animais. A pancreatectomia parcial foi a técnica cirúrgica mais utilizada, ainda que na maior parte dos casos apenas estivesse presente um nódulo pancreático, o que em teoria faria com que a nodulectomia fosse a primeira escolha, ou pelo menos, uma combinação de técnicas. No entanto, uma vez que os insulinosas têm muitas vezes dimensões microscópicas, a ressecção pancreática mais extensa que se consegue através da pancreatectomia parcial acaba por se justificar.

Os resultados obtidos não permitem apoiar a premissa descrita por Weiss *et al.* (1998) de que a combinação da nodulectomia com a pancreatectomia parcial seja o método cirúrgico de eleição, por garantir tempos de remissão e sobrevivência mais longos. Nesta amostra, além de ter sido executada apenas num furão, foi o que, de entre todos os animais, teve o período de remissão mais curto (apenas 10 dias).

As complicações mais reportadas após tratamento cirúrgico de insulinosas no furão são a pancreatite e a *diabetes mellitus* (Caplan *et al.*, 1996). Embora pouco comuns, curiosamente ambas ocorreram nesta amostra. Um furão desenvolveu pancreatite complicada por CID secundária, apresentando-se com hematomas subcutâneos, hiperglicémico e com hematócrito diminuído 48 horas após a cirurgia. Embora grave, o caso resolveu-se em 48 horas após tratamento com antibiótico, anti-inflamatório, heparina e insulina SC.

Outros 2 furões tinham *diabetes mellitus*, agravada por ceto-acidose. Num caso foi detetada logo após a cirurgia, e no outro ocorreu espontaneamente após a realização de uma mielografia cerca de 2 meses depois da pancreatectomia.

Segundo Rosenthal & Wyre (2012), muitos furões que desenvolvem hiperglicémia iatrogénica imediatamente após a cirurgia pancreática podem ser diabéticos transitórios. O seu prognóstico relativamente à diabetes é bom, uma vez que a hiperglicémia geralmente normaliza sem necessidade de tratamento durante as duas primeiras semanas após a cirurgia. Ocasionalmente, a diabetes resolve-se depois de 4 a 6 semanas de tratamento. Contudo isso não se verificou, e foram necessários 2 meses de tratamento com 0,25 UI de Caninsulin® para estabilizar a glicémia neste animal. Apesar do sucesso da insulino-terapia, o animal acabou por ser sujeito a eutanásia por patologia concomitante (insuficiência renal e bloqueio atrio-ventricular de 3º grau).

De acordo com os mesmos autores, o prognóstico é pior, ou pelo menos imprevisível, para furões com *diabetes mellitus* que ocorre espontaneamente ou é detetada semanas a meses

após a cirurgia. A glicemia é geralmente muito difícil de controlar nestes animais, que foi o que se constatou no primeiro caso. Apesar da insulinoterapia instituída, o animal foi sujeito a eutanásia.

Idealmente todos os animais deveriam permanecer euglicêmicos após a cirurgia, mas de forma semelhante ao descrito por vários estudos publicados (Caplan *et al.*, 1996; Weiss *et al.*, 1998; Pilny & Chen, 2004), também nesta amostra se encontram animais que permaneceram persistentemente hipoglicêmicos (10%) e animais que voltaram a desenvolver hipoglicemia (70%) com reincidência de sinais clínicos, em média, 6 meses depois. É legítimo assumir que no momento do diagnóstico já estariam presentes lesões microscópicas difusas, e portanto, a excisão completa de todo o tecido tumoral não foi possível.

Como apontado por Antinoff & Hahn (2004), Chen (2010) e Schoemaker & van Zeeland (2013), e em contraste com o insulinoma canino que é altamente maligno e metastático (Fischer *et al.*, 2000), a ocorrência de metástases no furão é rara mas a recidiva local é altamente provável. Tal pôde ser comprovado nesta amostra: não se detetaram lesões metastáticas em nenhum animal, e uma elevada percentagem de indivíduos (70%) mostrou recorrência de sintomatologia clínica, ainda que possam não ter sido observados novos nódulos pancreáticos (assumindo que estes podem ter dimensões microscópicas).

Apenas um furão desta amostra foi submetido a mais do que uma cirurgia, e infelizmente sem sucesso em controlar a hipoglicemia à segunda tentativa. No entanto, seria interessante perceber se intervenções cirúrgicas repetidas permitem ou não alargar os tempos de remissão e de sobrevivência dos furões afetados.

V. Conclusão

Mais do que qualquer outro fator, a crescente popularidade do furão como animal de estimação a nível mundial tem contribuído para um aumento notável da quantidade de informação disponível sobre a patologia desta espécie. Ao contrário das colónias de laboratório, os furões de estimação atingem frequentemente uma idade avançada, exibindo uma variedade e incidência de neoplasias anteriormente inimaginável.

O furão é, talvez, melhor conhecido na comunidade veterinária pela sua propensão para o desenvolvimento de neoplasias e endocrinopatias. Os estudos de larga escala que documentam a incidência de neoplasias observadas no furão doméstico revelam que os tumores endócrinos são os mais prevalentes, em que o insulínoma e os tumores adrenais compõem a maior percentagem das neoplasias diagnosticadas. De facto, estas duas neoplasias são mais descritas nesta espécie do que em qualquer outra. A maior sensibilização para esta doença no furão pode também ter exercido alguma influência na incidência do seu diagnóstico.

O presente estudo, apesar de não acrescentar informação relativamente à caracterização do insulínoma no furão, apoia e confirma o que está descrito na literatura sobre este tema. A compilação destes aspetos poderá servir ao clínico, dada a elevada relevância clínica desta doença no furão doméstico. Com o aumento de popularidade, vem também um maior comprometimento e dedicação dos donos na procura de melhores e mais avançados cuidados de saúde para os seus animais. À medida que os proprietários se tornam mais informados, a classe veterinária deve ser capaz de oferecer um leque cada vez mais amplo de opções de diagnóstico e tratamento.

O insulínoma é comum no furão doméstico, e geralmente observado em animais de meia-idade e idosos, sem predileção de género. A neoplasia das células β pancreáticas resulta num excesso de produção de insulina e na consequente hipoglicémia, responsável pela sintomatologia presente.

A apresentação clínica pode variar entre um início agudo de episódios intermitentes de hipoglicémia ou um desenvolvimento lento e insidioso. Os sinais clínicos são tipicamente episódicos e progressivos, e podem ou não estar relacionados com períodos de jejum, *stress*, exercício físico e alimentação. Os furões geralmente exibem mais do que um sinal clínico, desde letargia, fraqueza dos membros posteriores e ataxia, bem como sinais associados a náusea (ptialismo e levar as patas à boca). Se a hipoglicémia for muito grave o furão pode colapsar; mais raramente, pode ter convulsões.

O diagnóstico presuntivo baseia-se na anamnese, presença de sinais clínicos sugestivos e hipoglicémia persistente. Os valores normais da glicémia em jejum no furão variam entre os

90 mg/dl e os 125 mg/dl. Um valor de glicemia inferior a 90 mg/dl é considerado suspeito de insulinoma; um valor inferior a 60 mg/dl é altamente sugestivo.

Os achados ao exame físico são frequentemente pouco significativos, com exceção de sinais de fraqueza generalizada, como por exemplo, fraqueza dos membros posteriores, ataxia ou colapso, e possível perda de peso. É bastante comum estes animais demonstrarem sinais associados a doenças concomitantes, particularmente sinais de doença adrenal. As análises sanguíneas geralmente não revelam alterações. O exame radiográfico é de pouca utilidade diagnóstica, mas a ecografia abdominal permite muitas vezes a observação de nódulos pancreáticos, bem como de neoplasias adrenais concomitantes. O diagnóstico definitivo é conseguido pela análise histopatológica de amostras pancreáticas, obtidas por biopsia cirúrgica ou necrópsia.

As recomendações terapêuticas incluem o tratamento cirúrgico, médico ou uma combinação de ambos. A excisão cirúrgica permanece o *gold standard* para o tratamento de insulinoma em todas as espécies. No furão, a pancreatectomia parcial combinada com nodulectomia tem sido associada a tempos de sobrevivência superiores. O manejo médico é muitas vezes usado como tratamento de primeira linha, e consiste sobretudo no uso de prednisolona (0,25 a 2 mg/kg PO BID) com ou sem adição de diazóxido. Recomenda-se a alteração dietética juntamente com o tratamento médico: o furão deve fazer refeições pequenas e frequentes, de elevado teor proteico e baixo teor de hidratos de carbono, de forma a minimizar os picos de libertação de insulina. Outras opções terapêuticas menos comuns incluem o uso de análogos da somatostatina ou quimioterapia.

Idealmente a normoglicemia seria a meta a alcançar após a cirurgia, mas frequentemente esse objetivo não é cumprido e o que se verifica é que alguns permanecem hipoglicémicos, enquanto outros se tornam diabéticos transitórios. Muitos manifestam reincidência de sinais clínicos no espaço de 1 ano, não como consequência de metastização, mas devido a recidiva local do tumor primário no parênquima pancreático circundante.

O prognóstico para a resolução completa é reservado pois não existe cura. Caso o furão sobreviva durante mais algum tempo, chegará eventualmente a um ponto em que não se consegue controlar os sinais clínicos nem manter a qualidade de vida do animal, e portanto, em última instância, a eutanásia terá que ser considerada.

A informação disponível relativamente à resposta à terapêutica e ao tempo de sobrevivência pós-tratamento é ainda bastante limitada. Muitos dos protocolos usados em furões são extrapolados da literatura existente para o cão e gato. Assim, continua a ser necessária uma investigação mais aprofundada neste campo, de forma a assegurar que o tratamento oncológico nesta espécie, bem como noutras espécies exóticas, continue a progredir.

VI. Bibliografia

- Anderson, R.A. (1997). Nutritional factors influencing the glucose/insulin system: chromium. *Journal of the American College of Nutrition*, 16 (5), 404-410.
- Andrews, G.A., Myers III, N.C. & Chard-Bergstrom, C. (1997). Immunohistochemistry of pancreatic islet cell tumors in the ferret (*Mustela putorius furo*). *Veterinary Pathology*, 34, 387-393.
- Antinoff, N. & Hahn, K. (2004). Ferret oncology: diseases, diagnostics and therapeutics. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 7, 579-625.
- Antinoff, N. & Williams, B.H. (2012). Neoplasia. In K.E. Quesenberry & J.W. Carpenter (Eds.), *Ferrets, rabbits and rodents: Clinical medicine and surgery*. (3rd ed.). (pp.103-121). St. Louis, Missouri: Saunders.
- Bailey, D.B. & Page, R.L. (2007). Tumors of the endocrine system. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.), *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*, (4th ed.). (pp. 583-609). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Bakthavatchalu, V., Muthupalani, S., Marini, R.P. & Fox, J.G. (2016). Endocrinopathy and aging in ferrets. *Veterinary Pathology*, 53 (2), 349-365.
- Banks, W.J. (1986). *Applied veterinary histology*. (2nd ed.). Baltimore: Williams & Wilkins.
- Bazil, C.W. & Pack, A. (2001). Insulinoma presenting as seizure disorder. *Neurology*, 56, 817-818.
- Beeber, N.L. (2011). Surgical management of adrenal tumors and insulinomas in ferrets. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 20 (3), 206-216.
- Bennett, A. (2009). Soft tissue surgery in ferrets [versão eletrônica]. In *Proceeding of the Southern European Veterinary Conference*. Acedido em Out. 18, 2015, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/bennett1.pdf>.
- Bennett, K.R., Gaunt, M.C. & Parker, D.L. (2015). Constant rate infusion of glucagon as an emergency treatment for hypoglycemia in a domestic ferret (*Mustela putorius furo*). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246 (4), 451-454.
- Bennett, R.A. & Pye, G.W. (2007). General surgery. In J.H. Lewington, *Ferret husbandry, medicine and surgery*. (2nd ed.). (pp.430-439). Philadelphia: Saunders.
- Brown, S. (2001). Rethinking the ferret diet. Acedido em Dez. 4, 2015, disponível em: <http://www.veterinarypartner.com/Content.plx?P=A&S=0&C=0&A=479>
- Buchanan, K.C. & Belote, D.A. (2003). Pancreatic islet cell tumor in a domestic ferret. *Contemporary Topics – American Association for Laboratory Animal Science*, 42 (6), 46-48.
- Caplan, E.R., Peterson, M.E., Mullen, H.S., Quesenberry, K.E., Rosenthal, K.L., Hoefer, H.L. & Moroff, S.D. (1996). Diagnosis and treatment of insulinoma-secreting pancreatic islet cell tumors in ferrets: 57 cases (1986-1994). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209 (10), 1741-1745.

Carstens, S. & Sprehn, M. (1998). Prehospital treatment of severe hypoglycemia: a comparison of intramuscular glucagon and intravenous glucose [abstract]. *Prehospital and Disaster Medicine*, 13 (2-4), 44-50.

Chen, S. (2008). Pancreatic endocrinopathies in ferrets. *Veterinary Clinics Exotic Animal Practice*, 11, 107-123.

Chen, S. (2010). Advanced diagnostic approaches and current medical management of insulinomas and adrenocortical disease in ferrets (*Mustela putorius furo*). *Veterinary Clinics Exotic Animal*, 13, 439-452.

Cohn, L.A. (2005). Glucocorticoid therapy. In S. Ettinger (Ed.), *Textbook of veterinary internal medicine*, (6th ed.). (pp. 503-508). St. Louis: Elsevier Saunders.

Dutton, M.A. (2004). Case studies on doxorubicin for the treatment of ferret insulinoma (12 cases). *Journal of Exotic Mammal Medicine and Surgery*, 2, 1-5.

Eatwell, K. (2004). Two unusual tumours in a ferret (*Mustela putorius furo*). *Journal of Small Animal Practice*, 45, 454-459.

Ehrhart, N., Withrow, S.J., Erhart, E.J. & Wimsatt, J.H. (1996). Pancreatic beta cell tumor in ferrets: 20 cases (1986-1994). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209 (10), 1737-1740.

Elliott, D.A., Nelson, R.W., Feldman, E.C. & Neal, L.A. (1997). Glycosylated hemoglobin concentrations in the blood of healthy dogs and dogs with naturally developing diabetes mellitus, pancreatic beta-cell neoplasia, hyperadrenocorticism, and anemia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 211 (6), 723-727.

Evans, H.E. & An, N.Q. (2014). Anatomy of the ferret. In J.G. Fox & R.P. Marini, *Biology and diseases of the ferret*, (3rd ed.). (pp. 45-47). Iowa: John Wiley & Sons, Inc.

Feldman, E.C. & Nelson, R.W. (2000). Neoplasias de células beta: insulinoma. In E.C. Feldman & R.W. Nelson, *Endocrinología y reproducción en perros y gatos*. (2^a ed.). (pp.460-481). México: McGraw-Hill Interamerican Editores, S.A.

Fischer, J.R., Smith, S.A. & Harkin, K.R. (2000). Glucagon constant-rate infusion: a novel strategy for the management of hyperinsulinemic-hypoglycemic crisis in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36, 27-32.

Fix, A.S. & Harms, C.A. (1990). Immunocytochemistry of pancreatic endocrine tumors in three domestic ferrets (*Mustela putorius furo*). *Veterinary Pathology*, 27, 199-201.

Fox, J.G. (1998). Bacterial and mycoplasmal diseases. In J.G. Fox, *Biology and diseases of the ferret*. (2nd ed.). (pp. 258-259). USA: Williams & Wilkins.

Fox, J.G., Dangler, C.A., Snyder, S.B., Richard, M.J. & Thilsted, J.P. (2000). C-cell carcinoma (medullary thyroid carcinoma) associated with multiple endocrine neoplasms in a ferret (*Mustela putorius*). *Veterinary Pathology*, 37 (3), 287-282.

Fox, J.G., Muthupalani, S., Kiupel, M. & Williams, B. (2014). Neoplastic diseases. In J.G. Fox & R.P. Marini, *Biology and diseases of the ferret*. (3rd ed.). (pp. 587-626). West Sussex: John Wiley & Sons, Inc.

Gamble, C. & Morrissey, J.K. (2005). Ferrets. In J.W. Carpenter (Ed.), *Exotic animal formulary*. (3rd ed.). (pp. 462). Philadelphia: Elsevier Saunders.

Greco, D. & Stabenfeldt, G.H. (2004). Glândulas endócrinas e suas funções. In J.G. Cunningham, *Tratado de fisiologia veterinária*. (3ª ed.). (pp. 368-375). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.

Hawkins, K.L., Summers, B.A., Kuhajda, F.P. & Smith, C.A. (1987). Immunohistochemistry of normal pancreatic islets and spontaneous islet cell tumors in dogs. *Veterinary Pathology*, 24, 170-179.

Herd, T.H. & Sayegh, A.I. (2013). Physiology of the gastrointestinal tract. In B.G. Klein, *Cunningham's textbook of veterinary physiology*. (5th ed.). (pp. 288-296). St. Louis, Missouri: Saunders.

Hersey-Benner, C. & Mayer, J. (2008). Insulinoma in ferrets. Acedido em Jan. 16, 2016, disponível em: <http://www.cliniciansbrief.com/columns/55/insulinoma-ferrets>.

Hess, R.S. (2004). Insulin-secreting islet cell neoplasia. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (6th ed.). (pp. 1560-1563). Philadelphia: Elsevier Saunders.

Isselbacher, K.L. (1994). Laboratory values of clinical importance. In K.J. Isselbacher, J.B. Martin, E. Braunwald, J.D. Wilson, A.S. Fauci & D.L. Kasper, *Harrison's principles of internal medicine*. (13th ed.). (pp. 2489-2496). New York: McGraw-Hill, Inc.

Jergens, A.E. & Shaw, D.P. (1989). Hyperinsulinism and hypoglycemia associated with pancreatic islet cell tumor in a ferret. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 194 (2), 269-271.

Johnson, D. (2009). Ferret insulinoma: state of the union [versão eletrônica]. In *CVC in Kansas City Proceedings*. Acedido em Jan. 10, 2016, disponível em: <http://veterinarycalendar.dvm360.com/ferret-insulinoma-state-union-proceedings?id=&sk=&date=&pageID=3>

Johnson-Delaney, C.A. (2014). Ferret nutrition. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 17, 449-470.

Junqueira, L.C. & Carneiro, J. (2004). *Histologia básica – Texto/Atlas*. (10ª ed.). Guanabara Koogan.

Kaufman, J., Schwarz, P. & Mero, K. (1984). Pancreatic beta cell tumor in a ferret. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 185 (9), 998-1000.

Kerr, M.G. (2002). *Veterinary laboratory medicine: Clinical biochemistry and haematology*. (2nd ed.). Oxford: Blackwell Science Ltd.

Lage, A.M.M.G. (2008). *A importância do diagnóstico e do tratamento no insulinoma canino: estudo retrospectivo de 2 casos clínicos*. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.

Lamberts, S.W., Hofland, L.J., Van Koetsveld, P.M., Reubi, J.C., Bruining, H.A., Barker, W.H. & Krenning, E.P. (1990). Parallel in vivo and in vitro detection of functional somatostatin receptors in human endocrine pancreatic tumors: consequences with regard to diagnosis, localization and therapy [abstract]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 71 (3), 566.

Leifer, C.E., Peterson, M.E. & Matus, R.E. (1986). Insulin-secreting tumor: diagnosis and medical and surgical management in 55 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 188 (1), 60-64.

- Lewington, J.H. (2005). Ferrets. In B. O'Malley, *Clinical anatomy and physiology of exotic species*. (pp. 237-261). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Lewington, J.H. (2007). *Ferret husbandry, medicine and surgery*. (2nd ed.). Philadelphia: Saunders.
- Li, X., Fox, J.G. & Padrid, P.A. (1998). Neoplastic diseases in ferrets: 574 cases (1968-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212 (9), 1402-1406.
- Lightfoot, T.L. (2009). Ferret neoplasia [versão eletrônica]. In *Proceeding of the SEVC Southern European Veterinary Conference: Barcelona, 2-4 October*. Acedido em Nov. 12, 2015, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/lightfoot3.pdf>
- Lightfoot, T., Rubinstein, J., Aiken, S. & Ludwig, L. (2012). Soft tissue surgery. In K.E. Quesenberry & J.W. Carpenter (Eds.), *Ferrets, rabbits and rodents: Clinical medicine and surgery*, (3rd ed.). (pp.141-156). St. Louis, Missouri: Saunders.
- Lumeij, J.T., van der Hage, M.H., Dorrestein, G.M. & Sluijs, F.J. (1987). Hypoglycaemia due to a functional pancreatic islet cell tumor (insulinoma) in a ferret (*Mustela putorius furo*). *Veterinary Record*, 120, 129-130.
- Lurye, J.C. & Behrend, E.N. (2001). Endocrine tumors. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31 (5), 1083-110.
- Luttgen, P.J., Storts, R.W., Rogers, K.S. & Morton, L.D. (1986). Insulinoma in a ferret. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 189 (8), 920-921.
- Marini, R.P., Ryden, E.B., Rosenblad, W.D., Murphy, J.C. & Fox, J.G. (1993). Functional islet cell tumor in six ferrets. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202 (3), 430-433.
- Meleo K.A. & Peterson M.E. (2014). Web Chapter 23: Treatment of insulinoma in dogs, cats and ferrets. In J.D. Bonagura & D.C. Twedt (Eds.), *Current veterinary therapy XV*, (pp. e130-e134). Philadelphia: Saunders Elsevier. Acedido em Fev. 13, 2015, disponível em: http://www.researchgate.net/publication/259293856_Treatment_of_insulinoma_in_the_dog_cat_and_ferret.
- Miller, C.L., Marini, R.P. & Fox, J.G. (2014). Diseases of the endocrine system. In J.G. Fox & R.P. Marini, *Biology and diseases of the ferret*. (3rd ed.). (pp. 377-399). West Sussex: John Wiley & Sons, Inc.
- Moore, A.S., Nelson, R.W., Henry, C.J., Rassnick, K.M., Kristal, O., Ogilvie, G.K. & Kintzer, P. (2002). Streptozocin for treatment of pancreatic islet cell tumors in dogs: 17 cases (1989-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221 (6), 811-818.
- Morrissey, J.K. (2013). Ferrets: endocrine disorders of ferrets. Acedido em Jan. 23, 2016, disponível em: http://www.merckvetmanual.com/mvm/exotic_and_laboratory_animals/ferrets/endocrine_disorders_of_ferrets.html
- Muranishi, T., Takehana, K., Hiratsuka, T., Kobayashi, A., Iwasa, K. & Abe, M. (1999). An investigation of the relationship between duct system and A cell-rich and PP cell-rich pancreatic islets in the canine pancreas. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 61 (7), 737-742.
- Murray, J. (2012). Ferret endocrinology: hyperadrenocorticism, insulinoma and diabetes. Acedido em Jan. 10, 2016, disponível em: <http://www.vin.com/doc/?id=6347752>

- Nelson, R.W. (2015). Beta-cell neoplasia: insulinoma. In E.C. Feldman, R.W. Nelson, C. Reusch & J.C. Scott-Moncrieff. *Canine and feline endocrinology*. (4th ed.). (pp. 348-375). St. Louis, Missouri: Saunders.
- Nelson, D.L. & Cox, M.M. (2005). *Lehninger principles of biochemistry*. (4th ed.). New York: W.H. Freeman and Company.
- Oglesbee, B.L. (2011). *Blackwell's five-minute veterinary consult: Small mammal*. (2nd ed.). West Sussex: John Wiley & Sons, Inc.
- Orcutt, C.J. (2005). Ferrets in the emergency room [versão eletrônica]. In *Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference: Orlando, Florida, 8-12 January*. Acedido em Out. 3, 2015, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/578.pdf?LA=1>
- Orosz, S.E. (2013). Critical care nutrition for exotic animals. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 22, 163-177.
- Penninck, D. & d'Anjou, M.A. (Eds.) (2013). *Atlas of small animal ultrasonography*. Ames: Blackwell Publishing. Acedido em Dez. 4, 2015, disponível em: <https://www.dawsonera.com/readonline/9781118714089/startPage/9>.
- Perpiñán, D. (2014). Insulinoma in ferrets: diagnosis and management. *Companion Animal*, 19 (5), 270-273.
- Petriz, O.A., Antinoff, N., Chen, S., Kass, P.H. & Paul-Murphy, J.R. (2013). Evaluation of portable blood glucose meters for measurement of blood glucose concentration in ferrets (*Mustela putorius furo*). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242 (3), 350-354.
- Pilny, A.A. & Chen, S. (2004). Ferret insulinoma: diagnosis and treatment. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 26 (9), 722-729.
- Plumb, D.C. (2005). *Plumb's veterinary drug handbook*. (5th ed.). Stockholm: Blackwell Publishing.
- Pollock, C. (2007). Emergency medicine of the ferret. *Veterinary Clinic Exotic Animal*, 10, 463-500.
- Pollock, C. (2012). Pancreatic beta cell tumors in the ferret. Acedido em Dez. 18, 2015, disponível em: <http://lafeber.com/vet/pancreatic-beta-cell-tumors-in-the-ferret/>.
- Polton, G.A., White, R.N., Brearley, M.J. & Eastwood, J.M. (2007). Improved survival in a retrospective cohort of 28 dogs with insulinoma. *Journal of Small Animal Practice*, 48, 151-156.
- Powers, L.V. & Brown, S.A. (2012). Ferrets – basic anatomy, physiology and husbandry. In K.E. Quesenberry & J.W. Carpenter (Eds.), *Ferrets, rabbits and rodents: Clinical medicine and surgery*. (3rd ed.). (pp.1-12). St. Louis, Missouri: Saunders.
- Quesenberry, K.E. & Orcutt, C. (2004). Basic approach to veterinary care. In K.E. Quesenberry & J.W. Carpenter (Eds.), *Ferrets, rabbits and rodents: Clinical medicine and surgery*. (2nd ed.). (pp.13-24). St. Louis, Missouri: Saunders.
- Quesenberry, K.E. & Rosenthal, K.L. (2004). Endocrine diseases. In K.E. Quesenberry & J.W. Carpenter (Eds.), *Ferrets, rabbits and rodents: Clinical medicine and surgery*. (2nd ed.). (pp.79-83). St. Louis, Missouri: Saunders.

- Rhody, J.L. (2006). Insulinomas in ferrets. Acedido em Nov. 14, 2015, disponível em: <http://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?id=3858070&pid=11200&catid=&>
- Rijnberk, A. (Ed.). (1996). *Clinical endocrinology of dogs and cats: an illustrated text*. Dordrecht, the Netherlands: Kluwer Academic Publishers.
- Robben, J.H., Visser-Wisselaar, H.A., Rutteman G.R., van Rijk, P.P., van Dongen, A.J., Voorhout, G., van den Ingh T., Hofland, L.J. & Lamberts, S.W.J. (1997). In vitro and in vivo detection of functional somatostatin receptors in canine insulinomas. *The Journal of Nuclear Medicine*, 38 (7), 1036-42.
- Robben, J.H., Pollak, Y.W., Kirpensteijn, J., Boroffka, S.A., van den Ingh, T.S., Teske, E. & Voorhout, G. (2005). Comparison of ultrasonography, computed tomography, and single-photon emission computed tomography for the detection and localization of canine insulinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, 15-22.
- Rosenthal, K.L. (2006). Feeding the hypoglycemic ferret [versão eletrônica]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference: Orlando, Florida, 7-11 January 2006*, 20, pp.1766. Acedido em Fev. 16, 2015, disponível em: <http://www.avis.org/proceedings/navc/2006/SAE/639.pdf?LA=1>.
- Rosenthal, K.L. & Wyre, N.R. (2012). Endocrine diseases. In K.E. Quesenberry & J.W. Carpenter (Eds.), *Ferrets, rabbits and rodents: Clinical medicine and surgery*. (3rd ed.). (pp.86-102). St. Louis, Missouri: Saunders.
- Ruckebusch, Y., Phaneuf, L.P. & Dunlop, R. (1991). *Physiology of small and large animals*. Hamilton, Ontario: B.C. Decker Inc.
- Schoemaker, N.J. & van Zeeland, Y.R.A. (2013). Endocrine diseases in ferrets. *European Journal of Companion Animal Practice*, 23 (4), 19-30.
- Siliart, B. & Stambouli F. (1996). Laboratory diagnosis of insulinoma in the dog: A retrospective study and a new diagnostic procedure. *Journal of Small Animal Practice*, 37 (8), 367-370.
- Sisson, S., Grossman, J.D. & Getty, R. (1986). *Anatomia dos animais domésticos*. (5^a ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.
- Stevens, A. & Lowe, J. (2005). *Human histology*. (3rd ed.). Philadelphia: Elsevier Limited.
- Summa, N.M., Eshar, D., Lee-Chow, B., Larrat, S. & Brown, D.C. (2014). Comparison of a human portable glucometer and an automated chemistry analyzer for measurement of blood glucose concentration in pet ferrets (*Mustela putorius furo*). *The Canadian Veterinary Journal*, 55 (9), 865-869.
- Tang, Z., Lee, J.H., Louie, R.F. & Kost, G.J. (2000). Effects of different hematocrit levels on glucose measurements with handheld meters for point-of-care testing. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 1135-1140.
- Weiss, C.A., Williams, B.H. & Scott, M.V. (1998). Insulinoma in the ferret: clinical findings and treatment comparison of 66 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 34, 471-475.
- Williams, B.H. & Weiss, C.A. (2004). Ferret neoplasia. In K.E. Quesenberry & J.W. Carpenter (Eds.), *Ferrets, rabbits and rodents: Clinical medicine and surgery*. (2nd ed.). (pp.91-106). St. Louis, Missouri: Saunders.

Wolf, T.M. (2009). Ferrets. In M.A. Mitchell & T.N. Tully Jr., *Manual of exotic pet practice*. (pp.363-364). St. Louis, Missouri: Saunders.

Young, B., Lowe, J.S., Stevens, A. & Heath, J.W. (2006). *Wheater's functional histology: A text and colour atlas*. (5th ed.). Philadelphia: Elsevier Limited.

Zeugswetter, F.K., Schornsteiner, E., Haimel, G. & Schwendenwein, I. (2012). Metabolic and hormonal responses to subcutaneous glucagon in healthy Beagles. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22 (5), 558-563.

VII. Anexos

Anexo A: Valores de referência para *Mustela putorius furo*

Tabela 9 – Parâmetros biológicos do furão doméstico (adaptado de Powers & Brown, 2012).

PARÂMETRO	VALOR
Peso adulto	Macho inteiro: 1,0 – 2,0 kg Fêmea inteira: 0,6 – 1,0 kg Esterilizados (ambos os sexos): 0,8 – 1,2 kg
Duração média de vida	6 -12 anos
Temperatura retal	37,8°C – 40°C
Frequência cardíaca	200 – 400 batimentos/minuto
Pressão arterial sistólica	Macho: 161 mmHg Fêmea: 133 mmHg
Frequência respiratória	33 – 36 movimentos respiratórios/minuto
Capacidade gástrica	50 ml/kg
Tempo de esvaziamento gastrointestinal	2,5 a 3,6 horas; os líquidos podem chegar o reto em 1 hora
Débito urinário	1 ml/h
Capacidade vesical	5 ml/kg
pH urina	6,5 – 7,5
Necessidades fluidos de manutenção	estimado em 60 ml/kg/dia
Necessidades calóricas de manutenção	200 – 300 kcal/kg/dia

Tabela 10 – Parâmetros bioquímicos (valores de referência da CVE).

GLUCOSE (mg/dl)	63 – 134
BUN (mg/dl)	12 – 43
CREATININA (mg/dl)	0,2 – 0,6
ALT (UI/L)	82 – 289
AST (UI/L)	70 – 100
FAS (UI/L)	30 – 120
CPK (UI/L)	55 – 93
BILIRRUBINA T. (mg/dl)	0,2 – 0,5
PT (g/dl)	5,3 – 7,2
ALBUMINA (g/dl)	3,3 – 4,1
Ca (mg/dl)	8,6 – 10,5
P (mg/dl)	5,6 – 8,7

Anexo B: Tabela complementar ao estudo dos 10 casos clínicos

	SEXO	IDADE (anos)	ESTERILIZAÇÃO	PESO (g)	TEMPERATURA (°C)	ANAMNESE	ESTÍMULO IATROTRÓPICO
<i>Glamour</i>	macho	3	sim	770	37,2	Parésia posterior depois de cair do 3º andar. Fisioterapia durante 1 ano. Desde há 1 mês que o vêm mais parado e sem vontade de brincar. Perda de apetite há 1 semana.	Nos últimos 2 dias tem dificuldade em manter a postura com os membros anteriores. Tosse, dispneia e hipersialia.
<i>Koda</i>	macho	4	sim	970	-	História de náuseas e de levar as patas à boca, com diagnóstico ecográfico de gastrite+tricobezoar+úlcera não perfurada. Remoção cirúrgica do tricobezoar. Cardiomiopatia hipertrofica leve-moderada diagnosticada por ecocardiografia.	Náuseas e hipersialia; manifestia perda de equilíbrio durante estes episódios.
<i>Sweeney</i>	fêmea	6	não	1050	-	Vem de outra clínica com diagnóstico de insulínoma, após análises e ecografia. Iniciou tratamento médico com prednisona.	Náuseas e comportamento estranho; dá 2 passos e cai.
<i>Pinky</i>	fêmea	5	não	760	-	Vacinada contra esgana e desparasitada com Stronghold. Ferida no flanco esquerdo compatível com mastocitoma. Injeções anuais de Ginecrin Depot® 100mg.	<u>Urgência</u> - espuma pela boca.
<i>Mushu</i>	macho	4	não	1000	-	História anterior de fezes moles associada a prolapso retal. Dieta correta; vacina contra esgana em dia; faz Ginecrin Depot® anual.	<u>Urgência</u> – claudicação aguda do membro posterior direito.
<i>Peke</i>	macho	4	não	1045	-	Remetido de outro veterinário com historial prévio de insulínoma (glucose<40mg/dl), controlado com dieta Hill's m/d de gato e prednisolona PO. Tem crises hipoglicémicas desde há 6 meses, a última há 2 meses. A ecografia abdominal revelou bago ligeiramente aumentado de tamanho, linfonodos reactivos e veias hepáticas dilatadas.	Fraqueza do terço posterior.
<i>Nala</i>	fêmea	4	sim	809	-	Vacinação e desparasitação em dia; injeções anuais de Ginecrin Depot®.	Prostração e perda de peso.
<i>Moe</i>	macho	4	sim	1050	-	Vive em casa com tartarugas, não sai à rua. Vacinação desatualizada. Há 3 meses foi visto por outro colega por alopecia da cauda mas não se encontrou nenhuma alteração.	<u>Urgência</u> – vômito, ptialismo, dispneia e ataxia.
<i>Chiquita</i>	fêmea	5	não	1030	-	Veio referenciada de outro MV, começou com crises hipoglicémicas há 1 ano. No último mês teve 2 episódios, recuperou com administração de água com açúcar e papa.	<u>Urgência</u> – crise hipoglicémica com convulsões e fraqueza do terço posterior.
<i>Nauko</i>	macho	7	sim	1600	-	Diagnóstico ecográfico de hiperplasia adrenal bilateral e quistos pancreáticos com linfadenopatia regional há 3 anos. Colocou implante de Suprelorin®, com ecografia de controlo e renovação dentro de 1 ano. Controlos de glucose e hemograma semestrais. Permanecia hipoglicémico e clinicamente assintomático.	<u>Urgência</u> – crise hipoglicémica; chegou à consulta quase recuperado após administração de mel, ração e papa pela proprietária.

	EXAME FÍSICO	APRESENTAÇÃO	LETARGIA	FRAQUEZA GENERALIZADA	FRAQUEZA DO 1/3 POSTERIOR	ATAXIA	PTALISMO	LEVAR AS PATAS À BOCA	VÔMITO
Glamour	Magro	crónica	sim	sim	não	não	sim	não	não
Koda	-	crónica	não	não	sim	sim	sim	sim	sim
Sweeney	Palpação de massa abdominal	crónica	não	sim	sim	sim	não	não	sim
Pinky	Chegou muito rígido mas consciente	aguda	sim	sim	não	sim	sim	não	sim
Mushu	Palpação dolorosa e crepitação da rótula direita; nódulo na pata, compatível com mastocitoma; muito apático e com ptialismo.	aguda	não	não	sim	sim	sim	não	sim
Peke	Pêlo em mau estado; peso inferior ao normal; esplenomegália	crónica	não	não	sim (com perda de massa muscular a nível pélvico)	não	sim	não	sim
Nala	-	crónica	não	não	não	não	não	não	não
Moe	-	aguda	não	não	não	sim	sim	não	sim
Chiquita	Mucosas congestionadas; palpação de quisto renal e esplenomegália; pressão arterial diminuída (110mmHg)	crónica	sim	sim	sim	não	não	não	não
Nauko	Auscultação de sopro no hemitórax esquerdo; hipertensão arterial (180mmHg); bexiga muito cheia	aguda	não	não	sim	não	sim	não	sim

	PERDA DE PESO	ANOREXIA	APATIA	OLHAR VIDRADO	DESORIENTAÇÃO	ESPASMOS	CONVULSÕES	LINFADENOPATIA	OUTROS	PATOLOGIA CONCOMITANTE
<i>Glamour</i>	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim (axilar e pré-escapular)	Tosse; dispneia; rigidez	Parêntia posterior, com alguma recuperação após fisioterapia; CID secundária a pancreatite; suspeita de rinite; lipomatose moderada
<i>Koda</i>	sim	sim	não	não	não	não	não	não	Ligeira alopecía na base da cauda; tosse, dispneia,hipertermia e prostração; taquicardia e hipertensão arterial	Cardiomiopatia hipertófica leve-moderada; tem 2 mastocitomas
<i>Sweeney</i>	sim	não	sim	não	não	não	não	não	Glucosúria e corpos cetônicos na urina	Subluxação da coluna vertebral entre T15 e L1
<i>Pinky</i>	não	não	sim	não	sim	não	não	não	Cegueira e rigidez	Lesão cutânea no flanco esquerdo compatível com mastocitoma
<i>Mushu</i>	não	sim	sim	sim	não	não	não	sim (generalizada)	Palpação abdominal dolorosa	Claudicação aguda do MPD, com palpação dolorosa e crepitação da rótula; lesão compatível com mastocitoma; doença periodontal, com início de gengivite; múltiplos quistos renais; cirrose; aumento da espessura da parede gástrica, com possível massa (linfoma)
<i>Peke</i>	sim	sim	sim	não	não	não	não	sim (sub-mandibular e pré-escapular)	Alopécia na base da cauda; sopro cardíaco	Esplenomegália; cataratas bilaterais
<i>Nala</i>	sim	sim	sim	não	não	não	não	não	-	não
<i>Moe</i>	não	não	não	não	não	não	não	não	Dispneia; alopécia da cauda	Esplenomegália
<i>Chiquita</i>	sim	sim	sim	não	não	não	sim	não	Hipotensão arterial; hipotermia (36°C); bradicardia	Esplenomegália; quisto renal; bloqueio atrio-ventricular de 3º grau; alterações bioquímicas compatíveis com insuficiência renal (Ureia – 219,2 mg/dl; creatinina – 0,85 mg/dl)
<i>Nauko</i>	sim	não	não	não	não	não	não	não	Hipertensão arterial; sopro no hemitórax esquerdo	Doença periodontal com gengivite; cardiomiopatia dilatada; 2 nódulos cutâneos, no pescoço e MPD; massa torácica muito ossificada

	GLUCÓMETRO mg/dl	GLUCOSE mg/dl	BUN mg/dl	CREATININA mg/dl	ALT U/L	AST U/L	FAS U/L	CPK U/L	BILIRRUBINA TOTAL mg/dl	PT g/dl	ALBUMINA g/dl	Ca mg/dl	P mg/dl
<i>Glamour</i>	-	35 ↓	86,4 ↑	0,50	163	-	81	68	0,10	-	3,67	9,0	5,80
<i>Koda</i>	33 ↓	43 ↓	59,3 ↑	0,70 ↑	71 ↓	-	49	136	0,10	6,4	3,52	4,8 ↓	6,98
<i>Sweeney</i>	40 ↓	40 ↓	-	-	-	elevada	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pinky</i>	46 ↓	88	42,5	0,48	104	-	42	158	0,15	7,0	3,76	8,8	4,95
<i>Mushu</i>	39 ↓	-	76 ↑	0,79 ↑	82	-	-	-	-	5,9	2,9 ↓	8,8	4,1 ↓
<i>Peke</i>	43 ↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Nala</i>	29 ↓	33 ↓	31	0,34	154	-	46	-	0,49 ↑	5,8	3,1	8,9	3,3
<i>Moe</i>	32 ↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Chiquita</i>	282 ↑	-	elevada	-	elevada	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Nauko</i>	91	78	58 ↑	0,73 ↑	102	64	-	-	0,09	-	3,18	7,8 ↓	6,16

	IMAGIOLOGIA	LAPAROTOMIA EXPLORATÓRIA	HISTOPATOLOGIA
Glamour	não	Massa no canto distal da cauda do pâncreas	Carcinoma
Koda	Ecografia: pequeno nódulo no pâncreas	não	não
Sweeney	Ecografia	não	não
Pinky	Donos recusaram	não	não
Mushu	Ecografia (para controlo de quisto renal): nódulo ou linfonodo de 0,6 cm x 0,4 cm na região pancreática	Pâncreas com um nódulo pequeno adjacente ao duodeno, 2 nódulos grandes (2-3 mm) e 1 pequeno na cauda	Carcinoma, adenoma e hiperplasia
Peke	Radiografia: esplenomegália Ecografia: estrutura de 5 mm no corpo do pâncreas compatível com hiperplasia ou massa tumoral	sim (ponderar pancreatectomia)	Adenoma
Nala	Ecografia: nódulo na zona pancreática	não	não
Moe	Ecografias de controlo pós-cirúrgico	não	não
Chiquita	Ecocardiografia	não	sim, amostra obtida por necrópsia (as causas do quadro clínico descrito não são aparentes nos órgãos remetidos)
	Radiografia (tórax e abdómen)		
Nauko	Ecografia: hipoeogenicidade pancreática com parênquima heterogêneo e margens pouco definidas; presença de uma estrutura quística no lobo eq. de 1x0,6 cm e outra no lobo dir. de 0,88x0,63 cm; linfadenomegália mesentérica, pancreático-duodenal e gástrica com perda parcial de estrutura e padrão quístico nodular; reactividade do epíplon no abdómen cranial, peripancreático e perigástrico; imagem compatível com úlceras gástricas na zona do fundo	não	não

DIETA	TRATAMENTO MÉDICO	TRATAMENTO CIRÚRGICO	GLICÊMIA PÓS-CIRURGIA
Glamour	Suplementação com Royal Canin Convalescence Support®	Prednisona – 3 mg/kg PO BID, com adição posterior de Diazóxido – 10 mg/kg PO BID Diazepan – 0,5 mg/kg	Pancreatectomia parcial 2 anos depois: pancreatectomia parcial + adrenalectomia unilateral Hiperglicemia (hipoglicemia na 2ª cirurgia)
Koda	Suplementação com Royal Canin Convalescence Support®	Diazóxido – 10 mg/kg Prednisona – 1 mg/kg	sim Euglicemia
Sweeney	-	Prednisolona (gotas) – 1 mg/kg Diazóxido – 10 mg/kg	Nodulesctomia + Pancreatectomia parcial Hiperglicemia (normalizou 24h depois)
Pinky	Alteração para ração mais proteica + suplementação com Royal Canin Convalescence Support®	Prednisona (2,5mg) – 1,5 mg/kg PO BID, com adição posterior de Diazóxido – 10 mg/kg	sim Hipoglicemia
Mushu	Suplementação com Royal Canin Convalescence Support®	Diazóxido – 20 mg/kg PO BID durante 7 dias Prednisona – 0,25 mg/kg PO BID	Pancreatectomia parcial + Punção de quisto renal Euglicemia
Peke	Mudar para ração Zupreem ou Affinity, suplementada com Royal Canin Convalescence Support várias vezes ao dia + suplementação com ácidos gordos essenciais	Prednisona (2,5mg) – 1,25 mg/kg PO BID	Pancreatectomia parcial Euglicemia
Nala	-	não	Pancreatectomia parcial (presença de vários nódulos) Hiperglicemia
Moe	Suplementação com Royal Canin Convalescence Support®	Diazóxido – 10 mg/kg PO	sim Euglicemia
Chiquita	-	Prednisona (2,5mg) – 1,25 mg/kg PO BID	Pancreatectomia parcial Hiperglicemia com episódios de ceto-acidose
Nauko	-	Prednisona – 0,5 mg/kg PO BID	não -

	DURAÇÃO DOS SINAIS CLÍNICOS ANTES DA CIRURGIA (dias)	TEMPO DE SEGUIMENTO	TEMPO ATÉ RECIDIVA	EUTANÁSIA
<i>Glamour</i>	90	2 anos	6 meses	-
<i>Koda</i>	99	1 ano e 3 meses	1 ano e 6 meses	Por agravamento de patologia cardíaca (hipertrofia ventricular com insuficiência aórtica)
<i>Sweeney</i>	30	4 meses	10 dias	Por impossibilidade de controle da glicemia; não responsivo à administração de insulina
<i>Pinky</i>	168	2 anos	1 mês	Sim, por agravamento do quadro de insulinoma
<i>Mushu</i>	485	1 ano e 3 meses	2 meses	-
<i>Pete</i>	180	1 ano e 10 meses	6 meses	-
<i>Nala</i>	7	2 meses	-	-
<i>Moe</i>	10	2 anos e 3 meses	9 meses	-
<i>Chiquita</i>	365	3 meses	-	Por opção dos proprietários
<i>Nauko</i>	-	9 meses	Permaneceu hipoglicêmico e assintomático	-